

**Analyse der klinischen Anwendung
eines CAD-Systems in der MR-Mammographie.
Technische Umsetzbarkeit, klinische Nutzbarkeit
und Limitationen.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Renata Górna geboren am 13.08.1976 in Ilża (Polen)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms.....	11
1.2 Einteilung der Tumoren der Brustdrüse.....	12
1.2.1 Benigne Tumoren.....	13
1.2.2 Maligne Tumoren.....	13
1.3 Diagnostische Verfahren.....	15
1.3.1 Palpation und Inspektion.....	15
1.3.2 Mammographie.....	15
1.3.3 Mammasonographie.....	18
1.3.4 Magnetresonanztomographie.....	19
1.3.5 Interventionelle Diagnostik.....	29
2 Fragestellung.....	32
3 Patienten und Methoden.....	33
3.1 Patientenauswahl.....	33
3.2 Methoden.....	34
3.2.1 MR-Messmethodik.....	34
3.2.2 Optionen des CAD-Systemes.....	36
3.2.3 Änderungen von der Version 3.0.1 auf 4.0.1.....	37
3.2.4 Analyse der Fälle.....	39
3.2.5 Histologische Sicherung.....	47
3.2.6 Statistik.....	47
4 Ergebnisse.....	48
4.1 Charakterisierung des Studienkollektives.....	48
4.2 Untersuchbarkeit der Fälle.....	51
4.3 Ergebnisse unter Anwendung der Softwareversion 4.0.1.....	51
4.3.1 Kurventypanalyse der Malignome im suspektsten Anteil des Herdes.....	51

4.3.1.1 Maligne Läsionen.....	52
4.3.1.2 Benigne Läsionen.....	52
4.3.2 Fischer-Score.....	53
4.3.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes.....	53
4.3.3.1 Maligne Läsionen.....	53
4.3.3.2 Benigne Läsionen.....	53
4.3.4 Zusammenhang von Grading und Kurventypcharakteristik unter Einbeziehung des malignen Gesamtherdes.....	54
4.4 Ergebnisse unter Anwendung der Softwareversion 3.0.1.....	55
4.4.1 Kurventypanalyse im suspektsten Anteil des Herdes.....	55
4.4.1.1 Maligne Läsionen.....	55
4.4.1.2 Benigne Läsionen.....	56
4.4.2 Fischer-Score.....	56
4.4.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes.....	56
4.4.3.1 Maligne Läsionen.....	56
4.4.3.2 Benigne Läsionen.....	57
4.4.4 Grading.....	57
4.5 Vergleich beider angewandter Softwareversionen.....	57
5 Diskussion.....	59
5.1 Bildgebung bei Mammatumoren.....	59
5.2 CAD-Systeme und deren Limitationen.....	60
5.3 Diagnostische Kriterien der Beurteilbarkeit.....	61
5.4 Ökonomische Aspekte.....	63
5.5 Computerassistierte Detektionssysteme.....	63
5.6 Ausblick.....	67
5.7 Einfluss/ Vergleich der verwandten Softwareversionen.....	69
6 Literaturverzeichnis.....	71
7. Publikationen.....	85
8 Anhang.....	86

Abkürzungsverzeichnis

2D	Two dimension; zweidimensional
3D	Three dimension; dreidimensional
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische (Intra)duktale Hyperplasie
ALH	Atypische Lobuläre Hyperplasie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA-1	Breast cancer gen 1
BRCA-2	Breast cancer gen 2
CAD	Computer aided detection; computerunterstützte Diagnostik
cc	Cranio-caudal
CIS	Carcinoma in situ
CUP	Cancer of unknown primary
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIN	Duktales Intraepitheliale Neoplasie
DQE	Detective quantum efficiency
FDA	Food and Drug Administration
FFDT	Full field digital technik; Vollfeld-Digitaltechnik
FLASH	Fast Low Angle Shot
FN	Falsch-negativ
FOV	Field of view
FP	Falsch-positiv
Gd-DTPA	Gadolinium Diethyltriaminopentaacetat
GRAPPA	Generalised autocalibrating partially parallel acquisitions
HIFU	Hochfokussierter Ultraschall
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDIR	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt

LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LIN	Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie
mGy	Milligray
MHz	Megahertz
MIP	Maximum intensity projection; Maximum-Intensitätsprojektion
mlo	Medio-lateral-oblique
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanz
MPR	Multiplanar reconstruction, multiplanare Rekonstruktion
MRI	Magnetic resonance imaging
MRM	Magnetresonanzmammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	Not otherwise specified
PACS	Picture archivisation and communication system
RN	Richtig-negativ
ROI	Region of interest
RP	Richtig-positiv
SE	Spin-Echo
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
T1-W	T1-gewichtete Sequenz
T2-W	T2-gewichtete Sequenz
TE	Time to echo, Echozeit
TR	Time to repeat, Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
UDH	Usual Ductal Hyperplasia
VOI	Volume of interest
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 BI-RADS® Klassifikation des ACR

Tab. 2 Multifaktorielles Protokoll mit Punktwert

Tab. 3 Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie im Siemens Symphony

Tab. 4 Auswertebogen für das MR-CAD-System

Tab. 5 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 4.0.1

Tab. 6 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 3.0.1

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Häufigkeitsverteilung benigner und maligner Brustdrüsenerkrankungen (nach Dixon und Sainsbury)
- Abb. 2 Darstellung der Mammæ in MIP-Technik in axialer Schichtführung
- Abb. 3 Sagittale Darstellung der linken Mamma in MIP-Technik
- Abb. 4 Typen der Signalintensitäts-Zeit-Kurven in der MR-Mammographie (in Anlehnung an Prof. Dr. Fischer)
- Abb. 5 T2-gewichtete Aufnahme. Histologie: Invasiv ductales Mammakarzinom
- Abb. 6 Subtraktionsaufnahme 1 Minute nach KM-Applikation
- Abb. 7 Subtraktionsaufnahme 7 Minuten nach KM-Applikation
- Abb. 8 Schema des Befundungsortes
- Abb. 9 Beispiel einer Liste der untersuchten Patientinnen
- Abb. 10 Beispiel einer Analyse der MRM im CAD-System
- Abb. 11 Farbkodierte Areale in der Brust in CADstream™
- Abb. 12 Herdbefund in 3D
- Abb. 13 Anreichernder Herdbefund. Histologie: Invasiv duktales Karzinom; G2
- Abb. 14 Maße, Lage und die prozentualen Anteile der Kurventypen des invasiv duktales Karzinoms
- Abb. 15 Kurve mit schnellem Signalanstieg in der Initialphase und Washout-Phänomen in der Postinitialphase
- Abb. 16 Anreichernder Herdbefund. Histologie: Fibroadenom
- Abb. 17 Maße, Lage und die prozentualen Anteile der Kurventypen des Fibroadenoms
- Abb. 18 Kurve mit mittlerem Signalanstieg in der Initialphase und Plateau in der Postinitialphase
- Abb. 19 Darstellung des Fibroadenoms in MIP-Technik
- Abb. 20 Schematische Darstellung der Ermittlung zur Datenerhebung des Untersuchungskollektivs
- Abb. 21 Verteilung des Gradings der histologisch verifizierten Karzinome
- Abb. 22 Altersverteilung der 85 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv
- Abb. 23 Altersverteilung von 53 Patientinnen mit Mammakarzinom
- Abb. 24 Altersverteilung von 32 Patientinnen mit benigner Herdläsion

Abb. 25 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion
4.0.1

Abb. 26 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion
3.0.1

Zusammenfassung

Ein wesentliches Prinzip der MR-Mammographie beruht auf unterschiedlichen KM-Aufnahmeverhalten der malignen und benignen Herdläsionen, wobei additiv detaillierte morphologische Charakteristika objektivierbar sind. Die KM-gestützte MR-Mammographie etabliert sich zunehmend in ihrer klinischen Anwendung seit Ende der achtziger Jahre. Neben der Röntgenmammographie und der Mammasonographie wird die MR-Mammographie in steigendem Umfang zur Abklärung anspruchsvoller Befundkonstellationen eingesetzt.

Zur Beurteilung einer KM-aufnehmenden Läsion wird eine region of interest (ROI) in den Herd platziert, sodass die Beurteilung des KM-Aufnahmeverhaltens anhand der Signalintensitätskurven im Zeitverlauf der dynamischen MR-Mammographie gelingt. Als Malignitätskriterien gelten eine rapide initiale KM-Anreicherung und Plateau-Phase oder Washout-Phänomen im postinitialen Verlauf. Bei der Auswertung der MR-Mammographien wird häufig ein multifaktorielles Protokoll mit Punktwerten nach Fischer angewandt. Dieser Auswertungsscore berücksichtigt die Morphologie (Form, Begrenzung und Anreicherungsmuster) sowie die KM-Dynamik (initialer Signalanstieg und postinitialer Signalverlauf) einer Herdläsion. Limitationen der MRM liegen in der eingeschränkter Spezifität und mangelnder Standardisierung der radiologischen Auswertung sowie in hohen Untersuchungskosten. Zur Optimierung einer standardisierten Auswertung der KM-Kinetik befinden sich derzeit mehrere CAD-Systeme für die Analyse der Kontrastmitteldynamik in der Entwicklung, welche den Radiologen bei der Analyse und Auswertung der MRM-Untersuchungen zeitsparend unterstützen sollen. Das evaluierte CAD-System bietet quantitative Messungen dynamischer Charakteristika des untersuchten Gewebes an und unterstützt verschiedene nutzerdefinierte Post-Processing-Funktionen sowie ermöglicht eine Volumenkalkulation von Herdläsionen. Mit Hilfe der CAD-Systeme sind nur die kinetischen Eigenschaften der Brustläsionen erfassbar, zur Zeit sind morphologische Charakteristika nicht bewertbar. Eine seltene Limitation der CAD-Systeme besteht in der Detektion maligner Brustläsionen mit einer KM-Aufnahme von initial unter 50%, die systembedingt nicht erfassbar sind. Um Transferproblemen vorzubeugen, ist die Kompatibilität des vorliegenden PACS mit dem jeweiligen CAD-System sicherzustellen.

CAD-Systeme ermöglichen eine automatische Analyse der KM-Affinität und bieten zudem eine prozentuale Verteilung der verschiedenen Anreicherungsformen für die jeweilige Läsion an.

Als Schwerpunkt dieser Arbeit wurde die Relation des Tumorgradings zum Dynamikverhalten der Herdläsionen unter Anwendung des CAD-Systems 4.0.1 der Firma Confirma beurteilt. Hierzu wurden MRM von 85 Patientinnen analysiert und die klinische Aussagefähigkeit, die Nutzbarkeit und die Limitationen des CAD-Systems überprüft. In diesem Zusammenhang erfolgte ein Vergleich beider derzeit verfügbarer Softwareversionen 3.0.1 und 4.0.1 hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit. 53 maligne und 32 benigne Fälle wurden untersucht. Die Sensitivität betrug 75,5%, die Spezifität 65,6%. 25 Fälle konnten durch PACS-Probleme nicht analysiert werden. 4 benigne Fälle wiesen eine malignomtypische Kurve auf.

Die Verteilung bezüglich der Kodierung nach Fischer et al. [34] sowie die volumenbezogenen Kontrastmittelkinetiken unterschieden sich zwischen den histologisch gesicherten malignen und benignen Läsionen signifikant unter Anwendung beider Softwareversionen. Die vergleichende Analyse beider Softwareversionen bestätigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer höheren Genauigkeit der aktuelleren Softwareversion 4.0.1. Unter Anwendung der Version 4.0.1 wurden häufiger Malignome mit einem positiven Fischer-Punktwert von 2 – 4 erreicht, die bei der Softwareversion 3.0.1 keine Wertung zuließen.

Das histologische Grading besitzt einen signifikanten Zusammenhang zur Kontrastmittelkinetik des Herdbefundes. Weiterführende Studien an größeren Kollektiven sind erforderlich, um hieraus differenzialdiagnostisch verwertbare Parameter der Bildgebung ableiten zu können.

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit 24,5% aller Malignomerkrankungen das häufigste Malignom der Frau, gefolgt von Darm-, Lungen- und Gebärmutterkörperkrebs [7]. Das Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, wird mit 13,8% unter den weißen Frauen in den USA und mit 10% in Europa angegeben [1]. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die Anzahl der Erkrankungen an Brustkrebs bei Frauen über 55100 pro Jahr, davon etwa 23200 im Alter unter 60 Jahren [7]. Im Jahre 2002 war das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren und war für 17,8% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Der Erkrankungsgipfel liegt bei etwas über 62 Jahren [7]. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 76% und reduziert sich auf ca. 10% bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem metastasierten Mammakarzinom [51].

Das Mammakarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung mit gehäuftem Auftreten einer Spätmetastasierung, an der genetische Faktoren, Hormoneffekte, Malignome in der Eigenanamnese, aber auch Lebensgewohnheiten ursächlich beteiligt sind [7, 42]. Die meisten Mammakarzinome entstehen sporadisch, nur bei 5% liegt eine genetische Prädisposition zugrunde. Hierzu gehören Veränderungen der Tumorsuppressorgene BRCA-1 und BRCA-2 sowie Genveränderungen im Bereich des p53-Gens oder des Ataxia-teleangiectatica-Gens [6, 7, 79, 87, 109]. Es sind keine sicheren präventiven Maßnahmen bekannt, so dass die Früherkennung die einzige Möglichkeit ist, die Mortalität zu senken [57, 105].

Der größte Teil der Mammakarzinome wird durch die Selbstuntersuchung ertastet [42].

Als Basisuntersuchungen in der Diagnostik des Mammakarzinoms gelten: Mammographie in Standardaufnahmetechnik, Mammasonographie und ergänzend MRT [51]. Hier kommt der konventionellen Mammographie als ubiquitär verfügbarer bildgebender Methode eine wesentliche Bedeutung zu [1, 42].

Neben der Bewertung von Risikofaktoren muss zudem zwischen verschiedenen Brusttumoren wie folgt differenziert werden.

1.1 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Bei Vorliegen von Risikofaktoren muss bei der Patientin immer eine individuelle Früherkennungsstrategie besprochen und empfohlen werden [93]. Mit einem erhöhten Risiko

für das Auftreten eines Mammakarzinoms assoziiert sind BRCA-1-Mutationsträgerinnen, eine positive Eigenanamnese (bekanntes Mamma-, oder Ovarkarzinom), eine familiäre Mammakarzinombelastung, das Vorliegen einer atypischen duktaalen/ lobulären Hyperplasie, deutliches Übergewicht, Nulliparität oder späte erste Schwangerschaft (> 30 Jahre), ein frühes Einsetzen der Menarche (< 12 Jahre), eine späte Menopause (> 52 Jahre), eine Hormonersatztherapie (> 5 Jahre) [29, 42, 63]. Das Mammakarzinom ist altersassoziiert mit einer signifikanten Zunahme ab dem 50. Lebensjahr.

1.2 Einteilung der Tumoren der Brustdrüse

Die häufigste histologische Veränderung in der Brust stellt die fibrozystische Mastopathie dar, gefolgt von verschiedenen benignen Erkrankungen [29].

Die Mastopathie ist der häufigste fibrös-zystische Umbauprozess der Brustdrüse [29, 77]. Unter Mastopathie (Synonym nach WHO: Mammadysplasie) versteht man eine Proliferation hormonabhängiger mesenchymaler und epithelialer Strukturen im Brustdrüsenparenchym [32]. Hierzu gehören im wesentlichen Mikro- und Makrozystenbildungen. Man unterscheidet drei Gruppen der Mastopathie (nach Predel), wobei das Karzinomrisiko einer Mastopathie Grad III (Mastopathie mit Zellatypien) mit etwa 3 – 4% angegeben wird [77].

Wie aus Abb. 1 ersichtlich hängt die Häufigkeit bestimmter histologischer Befunde stark vom Lebensalter ab.

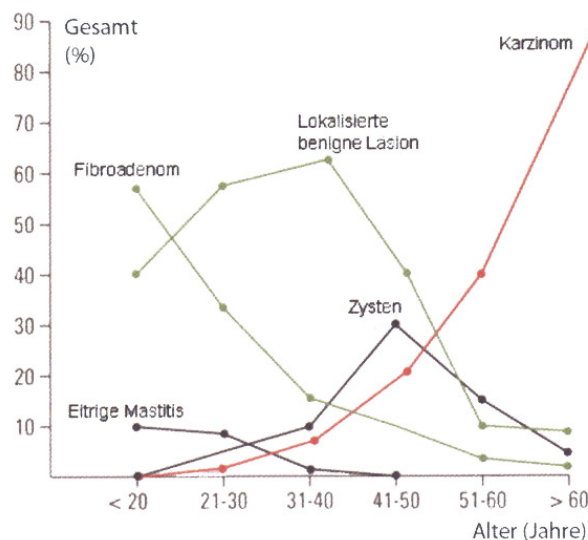


Abb. 1 Häufigkeitsverteilung benigner und maligner Brustdrüsenerkrankungen
(nach Dixon und Sainsbury) [29]

1.2.1 Benigne Tumoren

Zu den benignen Mammaläsionen gehören das Fibroadenom und Papillom, Adenome, Adenomyoepitheliom, Fibrome, benigner Phylloides tumor, Lipome, Angiome, Leiomyome, Chondrome, Osteome und Myxome [29, 42].

1.2.2 Maligne Tumoren

Als unmittelbare Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms wird das die Basalmembran nicht durchbrechende Carcinoma in situ angesehen [29]. Die neue WHO-Klassifikation ersetzt die vormaligen Begriffe: Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)/lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) – die sich histologisch nicht sicher unterscheiden lassen – durch den Begriff der „Lobulären Intraepithelialen Neoplasie“ (LIN) mit drei Schweregraden (LIN 1-3). Die intraduktalen Läsionen, früher bezeichnet als Atypische Duktale Hyperplasie, bzw. Duktales Carcinoma in situ werden aktuell in verschiedene Stufen der „Duktalen Intraepithelialen Neoplasie“ (DIN 1-3) unterteilt. Die Schweregrade der Neoplasien haben Einfluss auf Prognose und Therapie der Duktalen bzw. lobulären Intraepithelialen Neoplasie [3]. Für das Auftreten der DIN liegt der Altersgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Da die DIN durch duktale Mikroverkalkungen auffällig werden kann und damit der mammographischen Diagnostik zugänglich ist, hat deren Entdeckungsrate mit zunehmendem Einsatz der Mammographie stark zugenommen [42]. Mammographisch wird die DIN in der Regel durch polymorphe Mikroverkalkungen, seltener aber auch als unregelmäßig begrenzte, uncharakteristische oder glatt begrenzte Verdichtung erkennbar [42].

Man unterscheidet den Komedotyp, der zentrale Nekrosen aufweist, sowie die sogenannten Non-Komedotypen (solide, cribriform, mikropapillär, papillär und clinging). Häufig treten Mischformen auf. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven Karzinoms liegt beim Komedotyp bei bis zu 50%, während beim Non-Komedotyp eine geringere Häufigkeit zu verzeichnen ist [32].

LIN involviert primär die duktulo-lobulären Einheiten und wird häufig nur zufällig im Rahmen einer Probeexzision verifiziert. Es liegt oft ein multifokales und multizentrisches Wachstum vor [42]. Diese Neoplasie kommt vorwiegend bei jüngeren Frauen vor und ist bildgebend (i.e. mammographisch) nicht sicher zu diagnostizieren.

Die DIN stellt eine echte Präkanzerose mit Primär- und Sekundärereignis an gleicher Lokalisation dar, während die LIN als Risikomarker (nicht obligater Prekursor) mit Primär- und Sekundärereignis an verschiedenen Lokalisationen bezeichnet wird [3].

Nach derzeitigem Kenntnisstand nimmt das invasive Mammakarzinom seinen Ausgang von einer DIN bzw. LIN-Veränderung. Man unterscheidet im wesentlichen zwei maligne Hauptformen: das invasiv-lobuläre und das invasiv-duktales Mammakarzinom, die > 90% aller Mammakarzinome einschließen [29]. Zu den Sonderformen gehören das tubuläre, das medulläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom sowie der Morbus Paget [77].

Das invasiv-duktales Mammakarzinom ist dadurch definiert, dass es keiner anderen Gruppe von Malignomen zuzuordnen ist, da es keine spezifischen histologischen Eigenschaften aufweist (syn.: NOS d.h. not otherwise specified) [32]. Mammographisch fällt am häufigsten das duktales Karzinom durch sternförmiges und knotiges Wachstum mit strahlenförmigen Veränderungen in Form sogenannter „Krebsfüße“ und gruppiert angeordneter polymorpher Mikroverkalkungen auf [77]. Bei ca. 20 – 40% der invasiven duktales Karzinome werden Mikroverkalkungen beobachtet [42]. Das invasive lobuläre Karzinom ist meist multizentrisch und wird histologisch charakterisiert durch eine kleinzellige Wachstumsform [77]. Die Tumorzellen infiltrieren zirkulär um Milchgänge und -läppchen das umgebende Stroma. Das invasiv lobuläre Karzinom enthält selten tumorbedingte Mikroverkalkungen. Häufiger kommen Strukturirregularitäten und Dichteveränderungen des Parenchyms als mammographischer Befund vor [32].

Am häufigsten ist der Brustkrebs im oberen äußeren Quadranten, in etwa 20% der Fälle in der Brustmitte annähernd retromammillär zu finden [77].

Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen vor allem in die axillären Lymphknotenstationen entlang der Vena axillaris. Die häufigsten hämatogenen Metastasierungen sind im Skelettsystem (70%), in der Lunge (60%) und in der Leber (50%) beschrieben [29].

Zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik o.g. Brustläsionen haben sich in der Vergangenheit folgende Techniken klinisch etabliert:

1.3 Diagnostische Verfahren

1.3.1 Palpation und Inspektion

Die Selbstuntersuchung der Brust ist von großer Bedeutung, weil die regelmäßige, sachgerechte Selbstuntersuchung die frühzeitige Entdeckung von Karzinomen begünstigt [93]. Durch besondere Schulungsmaßnahmen an Brustphantomen kann die Qualität der Selbstuntersuchung noch optimiert werden. Die Palpation sollte systematisch mit Berücksichtigung der Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms auf die 4 Quadranten der Brust durchgeführt werden. Frauen über 30 Jahre sollten jährlich von einem Arzt zusätzlich untersucht werden. Hierbei ist zu achten auf folgende tast- bzw. sichtbare Veränderungen: Mamillenretraktion, Palpation harter und unverschieblicher nodulärer Herdbefunde, Hautveränderungen, Asymmetrie, Sekretion, als auch palpable flächige Gewebsverdichtungen [93].

Um die zahlreichen Tumoren der weiblichen Brust mit ihren verschiedenen morphologischen Charakteristika möglichst genau und zeitig diagnostizieren und differenzieren zu können, stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, die im folgenden in ihrer diagnostischen Wertigkeit und klinischen Relevanz vorgestellt werden.

1.3.2 Mammographie

Die Röntgenmammographie gilt bislang als die einzige bildgebende Methode, welche bei zeitlich regelmäßigem Einsatz als Vorsorgeuntersuchung eine Reduktion der Brustkrebsmortalität erreichen konnte [96]. Mit zunehmender Verbreitung der Mammographie wurden nicht-invasive Läsionen der Brust häufiger diagnostiziert und gleichzeitig die Mortalität um ein Drittel reduziert [30].

Zu den Standardaufnahmen gehören die cranio-caudale (cc) Ebene, sowie die Aufnahme in der medio-lateral-oblique (mlo) Projektion. Die cranio-caudale Aufnahmeebene verwendet man zur Darstellung der gesamten Brust mit Abbildung des medialen Anteiles der Brustumschlagfalte, des lateralen Drüsenkörperanteiles und der partiellen Abbildung des Pectoralismuskels. Mit der medio-lateral-oblique Aufnahme wird das gesamte Brustparenchym mit axillären Ausläufern erfasst, wobei der Pectoralismuskel im schrägen Verlauf über den oberen und seitlichen Bildrand bis in Höhe der Mamille dargestellt sein sollte [5, 42]. Unklare Befunde werden zuerst durch Ergänzungsaufnahmen abgeklärt [42].

Als Röntgenstrahler dient in der Regel eine Röntgenröhre mit der Anode aus Molybdän und selten aus Rhodium mit einer niederenergetischen Röhrenspannung zwischen 25 und 35 kV. Die Mammographie wird in Weichstrahltechnik mit einem Streustrahlenraster durchgeführt, das zwischen Brust und Bildempfänger eingesetzt wird [42, 82]. Um feine Details und kleine Herde mit Mikrokalzifikationen scharf darzustellen, müssen die entsprechenden Röntgenröhren einen besonders kleinen Brennfleck von $< 0,4$ Millimetern und eine Oberflächendosis von maximal 12 mGy pro Aufnahme haben [87]. Eine Belichtungszeit unter 1 Sekunde ist vorgeschrieben [42]. Der Fokus-Film-Abstand soll ≥ 60 cm betragen [17]. Moderne Belichtungsautomatiken besitzen eine automatische Transparenzkorrektur, die eine Konstanz der optischen Dichte sicherstellt [85]. In Gebrauch befinden sich praktisch ausschließlich Filmfoliensysteme der Empfindlichkeit 12 bzw. 25 [17]. Die mittlere Parenchymdosis sollte 5 mGy möglichst nicht überschreiten [46]. Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine Reduktion der Strahlendosis und eine Verbesserung der Bildqualität ist die ausreichende Kompression der Mamma während der Bildaquisition [82]. Ein im Mammogramm nachweisbarer Herdbefund wird nach bestimmten Kriterien analysiert.

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit und einheitliche Dokumentation in der Mammographie zu initiieren, entwickelte das American College of Radiology (ACR) die sogenannte BI-RADS® Klassifikation. Die Einteilung erfolgt in sechs Gruppen [2].

BI-RADS®	Befund	Karzinomrisiko [%]
0	Zusatzuntersuchung notwendig	0
I	Unauffällig	0
II	Gutartig	0
III	Wahrscheinlich gutartig, kontrollbedürftig	< 2
IV	Suspekt, abklärungsnotwendig	2 – 90
V	Karzinomverdächtig, abklärungsnotwendig	> 90
VI	Malignität histologisch gesichert	100

Tab. 1 BI-RADS® Klassifikation des ACR

Die Wertigkeit der Mammographie stellt sich in Abhängigkeit von anamnestischen und klinischen Kriterien als auch der Drüsenparenchymdichte (i.e. ACR-Typen) unterschiedlich dar. Die Sensitivität in der fettreichen Brust bzw. bei fortgeschrittener Involution ist besonders hoch. Wiederum ist der diagnostische Wert bei Mastopathie sowie in einer dichten, binde- und drüsengewebsreichen Brust deutlich herabgesetzt [10, 13, 42].

Ein weiterer Nachteil ist die relativ niedrige Spezifität der Mammographie. Somit kann oft nicht absolut sicher entschieden werden, ob ein im Röntgenbild auffälliger Befund benignen oder malignen Ursprungs ist [42]. Auch die Befundgröße hat ausschlaggebenden Einfluss auf die Spezifität und Sensitivität der Mammographie in Abhängigkeit von der Parenchymdichte. Die kleinen, nicht tastbaren Karzinome zeigen sich meistens als unspezifische Verdichtungen [12, 50, 70]. Ein weiterer Nachteil ist die geringe Quantenausnutzung (i.e. verminderte „detective quantum efficiency“ (DQE)) des Abbildungssystems, da ein Kompromiss zwischen Bildkontrast und Belichtungsumfang anzustreben ist [96].

Die Rate der übersehenen Mammakarzinome bei Radiologen bleibt mit 11 – 25% der retrospektiv erkennbaren Tumoren sehr hoch [10, 45]. Für die Mammographie beträgt die Sensitivität 92%, die Spezifität 67% [28]. Eine unabhängige Doppelbefundung kann zur Steigerung der Sensitivität um bis zu 15% beitragen und wird für das Mammographie-Screening nach den Europäischen Leitlinien generell gefordert [92, 104]. Gegenüber der konventionellen Mammographie besitzt die digitale Mammographie Vorteile, und zwar Unabhängigkeit von Bildakquisition und Bildwiedergabe sowie Dosisreduktion [83, 94]. Digitale Systeme erreichen jedoch nicht die hohe räumliche Auflösung der Film-Folien-Mammographie [41, 81]. Die weitere Etablierung der Röntgen-Mammographie mittels Speicherfolientechnologie resultiert in einer 20- bis 30-prozentigen Reduktion der Strahlenexposition bei gleicher diagnostischer Ausbeute und ermöglicht verbesserte Auswertoptionen durch computerunterstützte Diagnosetechniken (CAD-Systeme).

Bereits seit 1967 erfolgten entsprechende Studien in der konventionellen Mammographie, um als Zweitbefundung eine computerunterstützte Analyse zu etablieren. Diese CAD-Systeme analysieren automatisch Mammographiebilder und markieren suspekte Verdichtungsbezirke und Mikroverkalkungen unabhängig voneinander als Hilfestellung für den befundenden Radiologen [107].

Die Bildanalyse durch CAD-Systeme beruht auf Bildakquisition, Segmentation, Bildnachverarbeitung, Befunddetektion und -ausgabe [1, 30]. Zur Bildaufnahme werden die konventionelle Filmfolienmammographie als auch die primär digitale Mammographie verwendet. Konventionell angefertigte Aufnahmen müssen vorher digitalisiert werden. Im Ergebnis erfolgt dann die getrennte Hervorhebung suspekter Mikroverkalkungen und Herdbefunde durch unterschiedliche Symbole, wobei Architekturstörungen, sternförmige, unscharf begrenzte und spikulierte Läsionen als Herdbefunde gekennzeichnet werden. CAD-Systeme dienen zur Zweitbefundung, um potentiell suspekte Regionen im

Mammogramm zu markieren. Derartige Systeme weisen jedoch eine hohe Rate falsch positiver Markierungen auf [1, 8].

1.3.3 Mammasonographie

Die Ultraschalluntersuchung erfolgt in der Regel als Ergänzung zur Mammographie und ist heutzutage bei der Abklärung palpabler oder mammographisch unklarer Herdbefunde als Routineverfahren etabliert [26]. Besonders hilfreich ist die Mammasonographie bei jüngeren Frauen und im Falle einer fibrozystischen Mastopathie, da die diagnostische Aussagekraft auch bei dichtem Drüsengewebe zufriedenstellend ist [4, 18, 21, 65, 84]. Die Sonographie wird als eine wertvolle Zusatzuntersuchung zur Differenzierung von soliden und zystischen Raumforderungen eingesetzt. Als weitere Indikationen gelten die sonographisch gesteuerte Biopsie und die Verlaufskontrolle benignen Veränderungen [26, 82].

Einzelne Autoren berichten über die Möglichkeit mittels der Doppler-Sonographie, über den Nachweis einer vermehrten Vaskularisation auch kleine, mammographisch nicht erkennbare Karzinome innerhalb des Drüsengewebes zu differenzieren [77]. In circa 10% der Karzinome sind jedoch keine oder nur wenige Gefäße dopplersonographisch nachweisbar [26].

Technische Voraussetzungen für die Mammasonographie sind vor allem ein Hochfrequenzschallkopf und eine optimierbare Nachfokussierung. Optimal sind 7 – 13 MHz-Linearschallköpfe mit einer Baulänge des Schallkopfes von mindestens 5 cm [25]. Verkalkungen können sonographisch nur mit bester technischer Ausstattung zuverlässig dargestellt werden. Zur Beschreibung des Aussehens von Verdichtungen dienen Primär- und Sekundärkriterien. Die Primärkriterien beruhen auf der Beschreibung des Befundes selbst (Form, Begrenzung, Binnenstruktur); die Sekundärkriterien stehen in Beziehung zum Befund (z.B. retrofokale Schallfortleitung oder Vaskularisation). Als Tertiärkriterien gelten Befunde, die zwar in Zusammenhang mit dem entdeckten Befund stehen, aber an anderer Stelle gefunden werden (z.B. Lymphknoten- oder Fernmetastasen) [29]. Axilläre Lymphknoten sind sonographisch in der Regel gut beurteilbar [60].

Unter einer Größe von etwa 1 cm sind die Mammakarzinome im Ultraschall schwierig nachzuweisen [26]. Andererseits entsprechen nur ca. 30% der sonographisch suspekten Läsionen histologisch einem Malignom [99]. Da die Sonographie sehr untersucherabhängig ist, viel Erfahrung voraussetzt, zeitintensiv ist und feine Mikroverkalkungen nur unzureichend nachweisen kann, ist diese Methode als Screeningverfahren derzeit nicht durchsetzbar [25, 26, 95].

1.3.4 Magnetresonanztomographie

Bei klinisch oder mammographisch und mammasonographisch unklaren Herdbefunden steht die dynamische Magnetresonanztomographie der Brust als zusätzliches bildgebendes Verfahren zur Verfügung [89].

Zu den wesentlichen Vorteilen der MRM gehören:

- Hohe Sensitivität für invasive Mammakarzinome [42]
- Ausreichende Spezifität mit guter Differenzierung zwischen benignen und malignen Herdbefunden
- Nachweis von Multizentrität und Multifokalität von invasiven Karzinomen [32, 42, 87]
- Detektion kleiner mammographisch nicht fassbarer Karzinome [47]
- Objektivierung eines präoperativen chemotherapeutischen Therapieeffektes [58, 79]
- Präoperatives Staging [9]
- Detektion von kontralateralen Mammakarzinomen [59, 75, 91]
- Differenzierbarkeit zwischen Narbengewebe und Tumorrezidiv
- Keine Anwendung von Röntgenstrahlen [47]
- Zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität in ausreichendem Zeitintervall nach operativer Intervention und Radiatio
- Lymphknoten-Status in den vorderen 2 Dritteln der Axilla und parasternal einsehbar.

Als Indikationen für eine MRM gelten:

- Zustand nach Implantatversorgung zum Ausschluß von Implantatdefekt bzw. Malignom [26, 42]
- Differenzierung zwischen Narbengewebe und Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie [11, 26, 32, 58]
- präoperativ bei mammographisch eingeschränkt beurteilbarem dichtem Drüsenparenchym [32, 42]
- widersprüchliche Befunde bei der Röntgenmammographie, dem Brustultraschall und beim klinischen Befund [26]
- CUP-Syndrom (cancer of unknown primary) [29, 32, 39, 58]
- Therapie-Monitoring nach neoadjuvanter Chemotherapie [26, 32, 58, 79, 111]

- Früherkennungsuntersuchungen bei Patientinnen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko [26, 32, 58, 79]
- präoperative Abklärung einer Multifokalität bzw. Multizentrität [32, 39, 91].

Spezielle Silicon-MR-Sequenzen werden zusätzlich zum Ausschluss von Prothesendefekten angewandt.

Limitationen der MRM liegen in der räumlichen Enge der Kernspin-Röhre (Klaustrophobie und Adipositas) und den hohen finanziellen Kosten [37, 58]. Ausschlusskriterien für eine MRT sind Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher, nicht aus Titan gefertigten künstlichen Herzklappen (u.a. Star-Edwards) sowie allergische Reaktionen des Patienten gegen paramagnetische Kontrastmittel [29, 42, 58].

Insbesondere zur Vermeidung falsch positiver Resultate ist eine umfassende Erfahrung des befundenden Radiologen erforderlich, so dass aufgrund des Mangels an MR-mammographisch versiertem Fachpersonal die MRM nicht ubiquitär verfügbar ist. Um die diagnostische Aussagekraft der MRM zu verbessern, ist Sexualhormonsubstitution (auch Hormonspirale und cutane/ vaginale Applikation) bereits 3 Monate vor einer geplanten MRM zu beenden. Operative Eingriffe inklusive Biopsien und eine Bestrahlung der Brust sollten 6 Monate und länger vor einer MRM abgeschlossen sein.

Die Untersuchung sollte in der 2. bzw. 3. Zykluswoche durchgeführt werden, da außerhalb dieser Zyklusphase vermehrt sowohl unspezifische, diffuse, als auch herdförmige Anreicherungen infolge der hormonellen Stimulation auftreten können, die regelhaft zu Fehlinterpretation führen [29, 42, 71].

Empfohlen werden folgende qualitative Anforderungen an die MR-Mammographie: Verwendung einer sogenannten Mammaspule, ausreichende Auflösung (ca. 1 mm), Schichtdicke 1 – 3 mm und möglichst lückenlose Akquisition [25]. Nur Geräte mit Feldstärken über 0,5 Tesla sind für eine Kontrastmittel-MRT geeignet. Für die Erfassung auch geringer Anreicherungen eignen sich am besten sogenannte schnelle 3D-Gradientenecho-Pulssequenzen (z.B. FLASH-3D). Mit der Herzaktion assoziierte Artefakte können weitgehend durch entsprechenden Tausch von Frequenz- und Phasenkodierrichtung vermieden werden [29]. Die empfohlene Dosierung von Gd-DTPA liegt in den meisten Zentren bei 0,1 mmol/ kgKG.

Grundlage der dynamischen MRM ist die Beobachtung, dass maligne Tumoren aufgrund der Tumorneoangiogenese und der erhöhten Kapillarpermeabilität eine intensivere

Kontrastmittelanflutung zeigen [14, 49]. Die dynamische MRM beruht auf einer repetitiven Messung derselben Schichten vor und in minütlichen Zeitabständen nach Kontrastmittelinjektion. Es gibt derzeit leider keine einheitliche standardisierte Technik, weder für die Bildakquisition noch für die Auswertung und Visualisierung. Es hat sich durchgesetzt, dass nach einer Nativserie und der Kontrastmittelinjektion mehrere kontrastverstärkte Messungen in Folge durchgeführt werden, die jeweils die gesamte Brust erfassen [26]. Hieran werden Subtraktionsaufnahmen berechnet.

Bei der MRT der Brust wird neben einer Fülle morphologischer Kriterien ein diagnostischer Schwerpunkt in der Auswertung der Dynamik der Kontrastmittelanreicherung gesehen. Derzeitiger Standard der Auswertung ist die Messung der Signalintensität einer Herdläsion im Verlauf der in der Regel minütlich durchgeführten post-KM T1-Sequenzen. Hierbei gilt ein rasches Washin von $> 100\%$ innerhalb der 1. Minute mit nachfolgendem Signalverlust (sogenanntes Washout- Phänomen) als malignomsuspekt [24, 55]. Daneben hat es in der Literatur weitere Berichte über verschiedene Quantifizierungsanalysen der Dynamik gegeben, u.a. die sogenannte Schwellenwertmethode [49]. Die Spezifität der MR-tomographischen Anreicherung wird derzeit mit ca. 80% angegeben [14, 34]. Bei hochgewähltem Schwellenwert (mit vorwiegender Wertung der starken und raschen Anreicherung) kann die Spezifität deutlich angehoben werden, die Sensitivität fällt jedoch ab [29]. Die MR-Mammographie kann eine Sensitivität von deutlich über 95% erreichen [24, 33, 43, 48, 55, 74, 98].

Eine pathologische Kontrastmittelanreicherung in der MRM kann in Form eines Fokus, als Herdbefund oder als nicht herdbefundartige KM-Anreicherung imponieren. Als ein Fokus wird in der Regel eine unter 5 mm große Anreicherung ohne Korrelat auf den nativen Bildern beschrieben. Ein anreichernder Herdbefund imponiert als eine dreidimensionale, raumfordernde Läsion. Die Begrenzung eines anreichernden Herdbefundes kann glatt, unscharf oder dendritisch sein. Wenn eine pathologische Kontrastmittelanreicherung weder einem Fokus, noch einem Herdbefund entspricht, dann wird sie als nicht herdbefundartige Anreicherung bezeichnet. Diese pathologische KM-Anreicherung wird nach der Verteilung und nach der Art der Binnenanreicherung eingeteilt [86].

Die differenzialdiagnostische Bewertung der Konfiguration einer Läsion ist immer ein mehr oder weniger sicheres Malignitätskriterium. Dem von Fischer et al. [34] entwickelten Scoresystem, das eine Hilfestellung bei der Einschätzung anreichernder Läsionen bietet, liegen folgende Kriterien zugrunde:

Morphologie		Punkte
Form	rund	-
	oval	-
	polygonal	-
	linear	-
	dendritisch	1
	sternförmig	1
Begrenzung	scharf	-
	unscharf	1
Anreicherungsmuster	homogen	-
	septiert	-
	inhomogen	1
	randständig	2
Dynamik		Punkte
Initialer Signalanstieg	<50%	-
	50-100%	1
	>100%	2
Postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich	-
	Plateau	1
	Washout	2

Tab. 2 Multifaktorielles Protokoll mit Punktwerten zur Auswertung der MR-Mammographie
(nach Prof. Dr. U. Fischer) [32]

Befunde mit einer Gesamtpunktzahl unter 3 sprechen hierbei eher für eine benigne Läsion, solche mit einem Gesamtpunktwert von über 4 eher für Malignität. Es ist ein maximaler Gesamtpunktwert von 8 erreichbar [32].

Das von der Jenaer Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. W.A. Kaiser entwickelte erweiterte Scoresystem umfasst folgende Kriterien der Malignität [68]:

- KM-Aufnahme: homogen, heterogen, zentripetal, zentrifugal
- Lymphknoten mit Durchmesser von > 10 mm
- Signalverhalten der Läsion im T2-Bild (im Vergleich zum Parenchym):
 - homogen hypointens
 - homogen hyperintens

- Hook-Zeichen – spikulierte Ausläufer der Läsion zum Musculus pectoralis
- Root-Zeichen – Intact-Ligament-Zeichen
- Hautverdickung – nicht behandelte Haut von > 3 mm Dicke
- Kontur der Mamille – Unterbrechung des Mamillensaumes
- Benachbarte Gefäße – zuführendes Gefäß zur Läsion
- Ödem:
 - perifocal
 - diffus
- Blooming-Zeichen – Initial scharf begrenzte Läsion mit zunehmend unscharfer Berandung 7 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion.

Bei der dynamischen MR-Mammographie ist eine zusätzliche Nachbearbeitung nötig. Es werden folgende Methoden eingesetzt:

- Subtraktionsaufnahmen der korrespondierenden Aufnahmen vor und nach KM-Injektion zur Elimination des hohen Signals des Fettgewebes und zur besseren Detektion der Kontrastmittelanreicherung [32, 103]
- Intensitäts-Zeit-Kurven innerhalb repräsentativer Areale. Als ROI wird eine Messregion innerhalb der maximalen Anreicherung des Befundes ausgewählt. Die Größe des Messfeldes sollte nicht kleiner als 3 Pixel sein. Die Signalintensitäts-Zeit-Kurve wird in eine Initialphase (bis 2 min nach Kontrastmittelinjektion) und in eine Postinitialphase (ab 2 min nach Kontrastmittelinjektion) eingeteilt. Der KM-Anstieg während der Initialphase wird nach der Geschwindigkeit der Änderung der Signalintensität als langsam, mittel oder schnell beschrieben. Ein gleichbleibender Signalverlauf in der Postinitialphase wird Plateau, eine abfallende Kurve (Ausfließen des Kontrastmittels) Washout (Auswascheffekt) genannt [29, 86, 103]
- Maximum-Intensitätsprojektionen (MIP) der errechneten Subtraktionsaufnahmen ermöglicht eine dreidimensionale Gesamtansicht beider Mammæ in verschiedenen Angulierungen (siehe Abbildung 2 und 3) [32, 103].

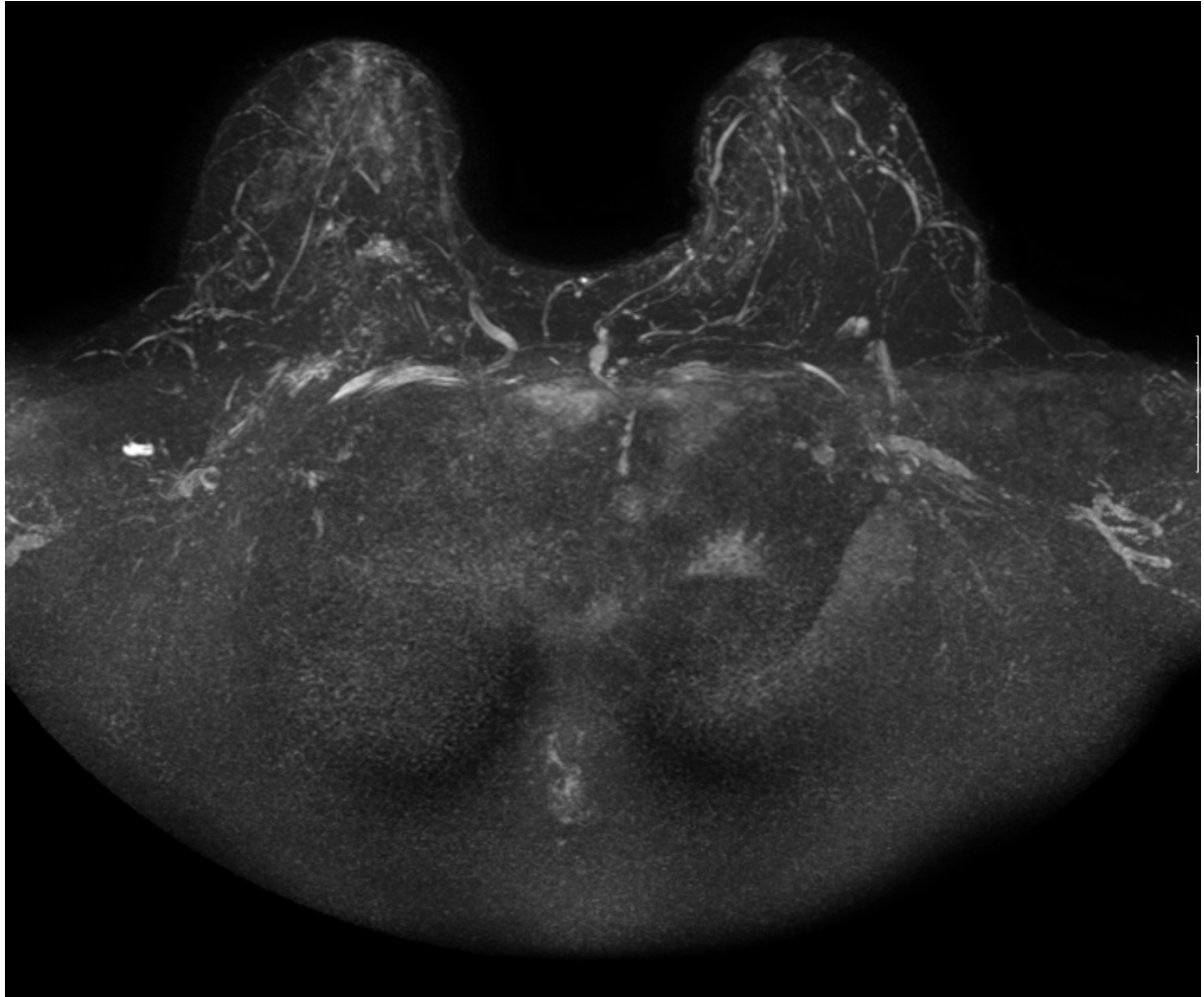


Abb. 2 Darstellung der Mammae in MIP-Technik in axialer Schichtführung (kein pathologischer Herdbefund)

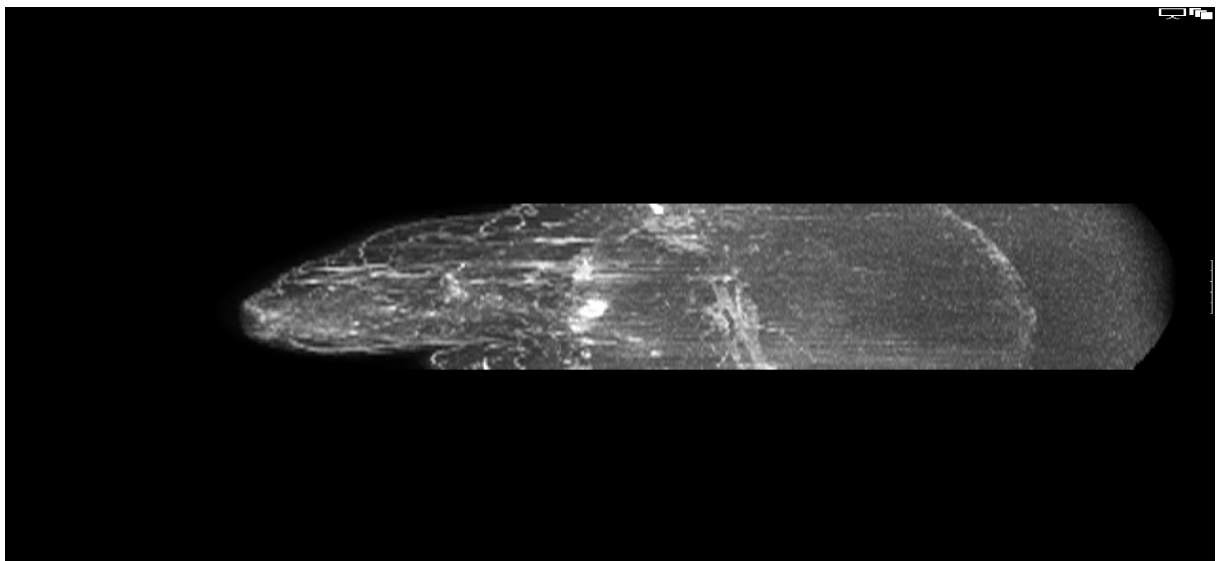


Abb. 3 Sagittale Darstellung der linken Mamma in MIP-Technik (kein pathologischer Herdbefund)

- multiplanare Rekonstruktionen (MPR) ermöglichen dreidimensionale Ansichten von Ausschnitten der Brust auf der Basis der Subtraktionsaufnahmen [32].

Auf ein Malignom deutet eine rasche initiale KM-Anreicherung (Höhepunkt nach einer Minute post injectionem), eine Plateau-Phase oder schnelle KM-Elimination (Washout-Phänomen) sowie eine im Randbereich betonte und zum Tumorzentrum reduzierte KM-Aufnahme hin [48]. Bei malignomverdächtigem Befund muss eine histologische Abklärung erfolgen [51].

Typische Verläufe der KM-Kinetik in der MR-Mammographie stellt die Abb. 4 dar:

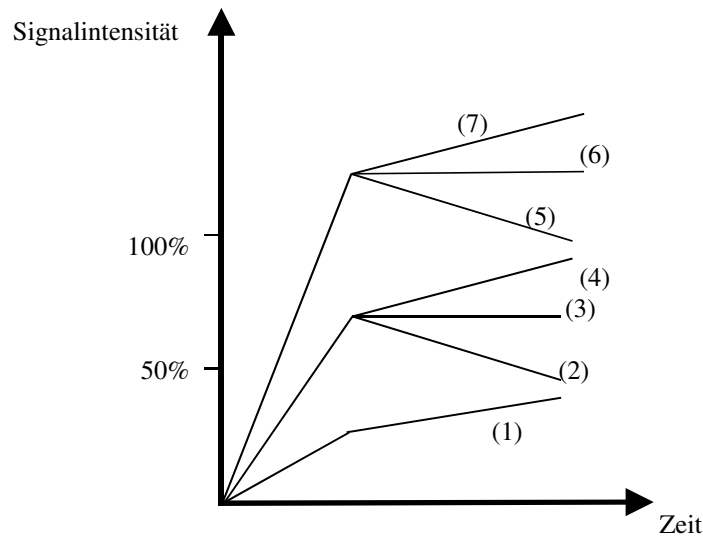


Abb. 4 Typen der Signalintensitäts-Zeit-Kurven in der MR-Mammographie
(in Anlehnung an Prof. Dr. Fischer) [32]

Die T2-gewichtete Messung erlaubt eine sensitive Erfassung zystischer Läsionen und bei typischem Signalverhalten eine spezifische Aussage [32]. Die Studie von Malich et al [68] belegt, dass die T2-Wichtung einen großen Beitrag zur Unterscheidung zwischen den benignen und den malignen Brustläsionen leistet. Hypointense Darstellung des Herdbefundes in der T2-Wichtung spricht für eine Malignität (siehe Abb. 5).



Abb. 5 KM-gestützte MR-Mammographie einer 52-jähriger Patientin. T2-gewichtete Aufnahme bei in dieser Wichtung relativ schwer abgrenzbarem Herdbefund links oben außen. Gute Abgrenzbarkeit des Herdbefundes in der Subtraktion (siehe Abb. 6 und Abb. 7). Histologie: Invasiv ductales Mammakarzinom

Üblicherweise wird eine Subtraktionstechnik in die MRM eingesetzt (siehe Abb. 6 und Abb. 7).

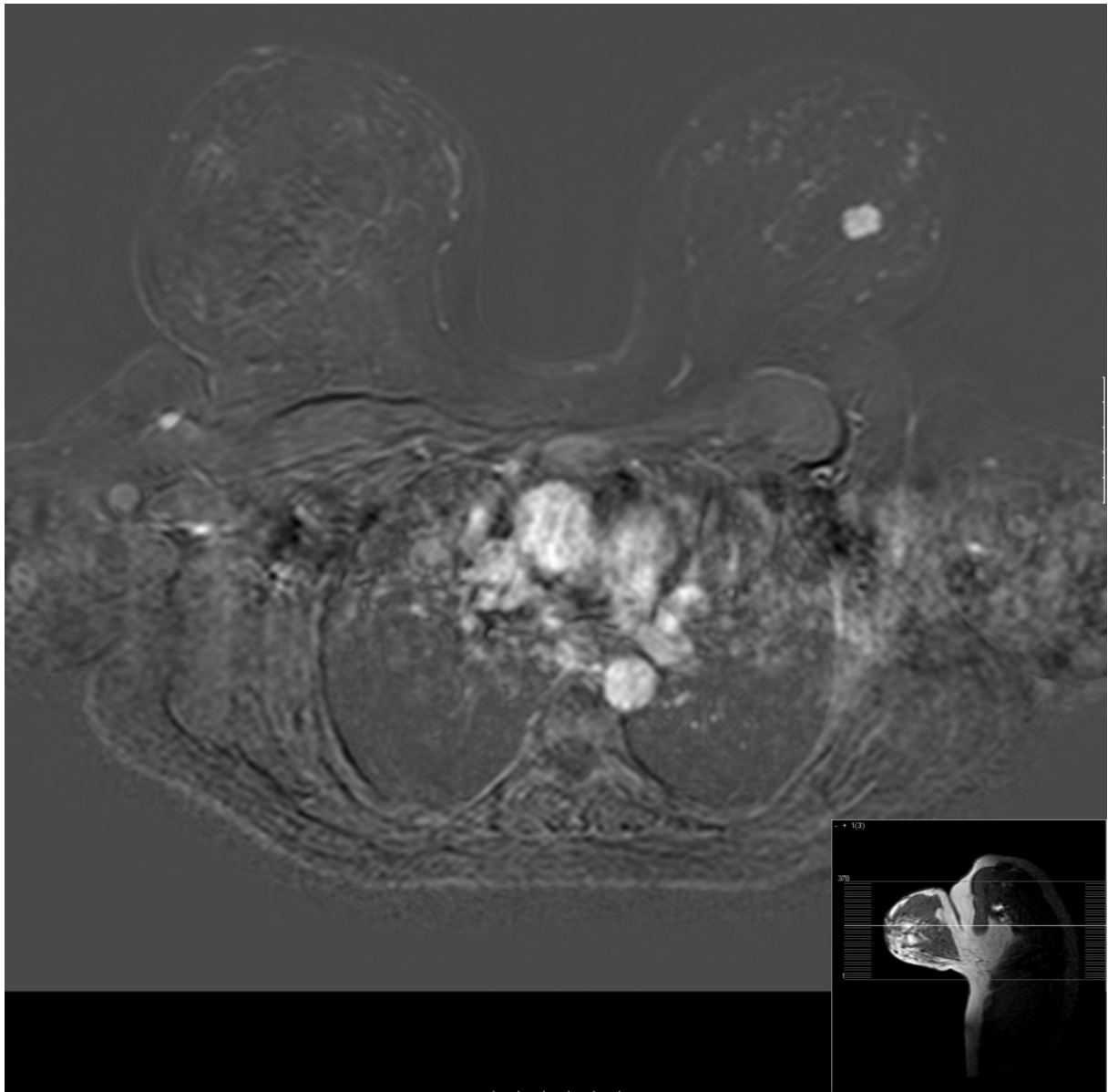


Abb. 6 KM-gestützte MR-Mammographie. Subtraktionsaufnahme 1 Minute nach KM-Applikation. Kontrastreiche Darstellung des Herdbefundes links (dieselbe Patientin). In der KM-Dynamik zeigte sich ein schneller Anstieg der Signalintensität mit postinitialem Washout-Phänomen.

Die Abb. 7 stellt die Subtraktionsaufnahme desselben Herdbefundes 7 Minuten nach KM-Injektion dar:

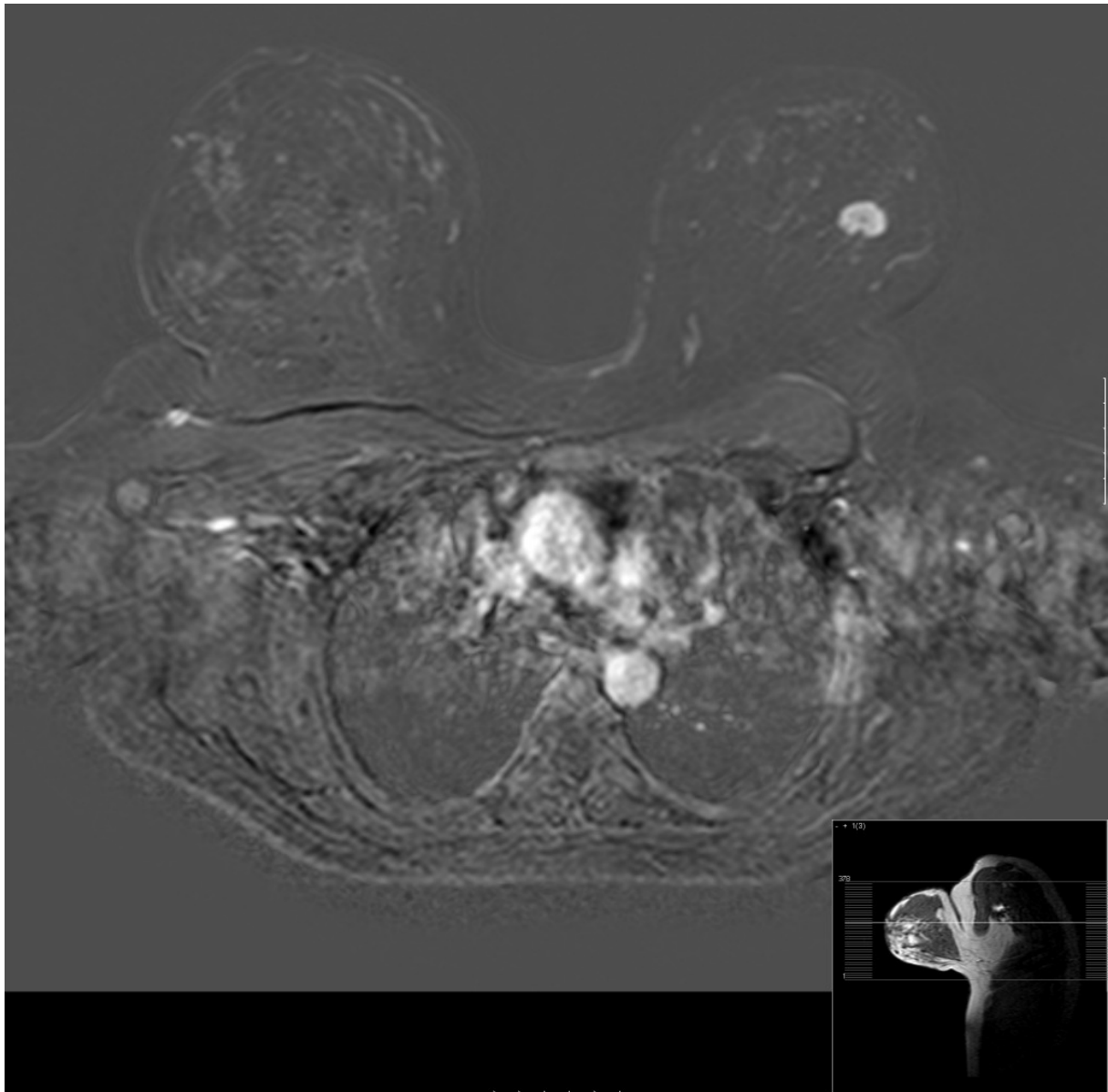


Abb. 7 Subtraktionsaufnahme 7 Minuten nach KM-Applikation (dieselbe Patientin)

Nicht nur für die konventionelle und digitale Mammographie , sondern auch für die MRM stehen CAD-Systeme zur Verfügung. Von der FDA (amerikanische Gesundheitsbehörde) zugelassene CAD-Systeme für die Auswertung von Brustläsionen im MRT sind:

- CADstream™ (Confirma Inc., Kirkland, WA, USA)
- CADSciences™ (3TP Imaging Sciences, White Plains, NY, USA)
- DynaCAD™ (Invivo Corporation, Orlando, FL, USA)

Zielstellung dieser Systeme ist die Unterstützung des Radiologen bei der Analyse und Auswertung von MR-Mammographien. Zu den Kernfunktionen von CADstream™ gehören adaptive Bilderfassung (2D/ 3D), Reformatierung auf mehreren Ebenen, Subtraktionen,

Angiogenesekarten, interaktive Kontrastverläufe in Echtzeit, Maximum-Intensitätsprojektionen und Volumetrien [20].

Das System CADstream™ registriert automatisch serielle Bildaquisitionen in 2D oder 3D, minimiert hierbei die Bewegungsartefakte, segmentiert und charakterisiert Gewebsveränderungen, basierend auf differentem KM-Enhancement dieser Läsionen. Dabei werden parametrische Bilder erstellt, die als Angiogenese-Map bezeichnet werden.

Das CAD-System offeriert quantitative Messungen dynamischer Charakteristika des segmentierten Gewebes und unterstützt andere nutzerdefinierte, nicht automatisierte Post-Processing-Funktionen, zum Beispiel Bildsubtraktionen, multiplanare oblique Reformationen, Maximalintensitätsprojektionen, Bildpunktmittlungen und Elimination diverser Artefakte. Das CAD-System kann darüber hinaus verwandt werden, um Messungen des segmentierten Gewebevolumens (volumen of interest) vorzunehmen. Diese Messungen schließen den längsten Diameter als Durchmesser ein, den längsten in dem jeweiligen Schnitt erfassbaren Diameter und Volumenkalkulationen, welche in cm^3 angegeben werden. Darüber hinaus wird die Relation des Brustvolumens zum Tumolvolumen, die Distanz des Tumolvolumens zu anatomischen Strukturen, wie zum Beispiel der Brustwarze und 3D-Analysen des Tumolvolumens angegeben.

Das CADstream™-System setzt aus Gründen der Effizienz ein einheitliches MR-Untersuchungsprotokoll voraus, wobei insbesondere auf die Kalibration und die Homogenität des MR-Scanners zu achten ist.

1.3.5 Interventionelle Diagnostik

Bei unklaren oder suspekten Herdbefunden ist häufig eine histologische Sicherung nötig [29, 42]. Sie kann durch eine operative Probenentnahme nach Drahtmarkierung oder durch bildgesteuerte, transkutane, minimalinvasive Biopsie erfolgen [93]. Die Ultraschall assistierte perkutane Biopsie ist wegen der Strahlenfreiheit und der geringen Kosten die Methode der Wahl bei Patientinnen mit einem suspekten, sonographisch fassbaren Herdbefund [64]. In der Regel sind zur histologischen Diagnosestellung 3 – 5 Stanzvorgänge notwendig [16, 102]. Bei ausreichender Übung und Auswahl der sicher erkennbaren Befunde ist eine Sensitivität von bis zu 98,7% bei einer Spezifität von bis zu 99,7% erreichbar [16].

Bei suspekten Mikrokalzifikationen ist generell eine röntgengestützte (i.e. stereotaktische) Biopsie oder Drahtmarkierung empfohlen [99]. Als technisch bedingte Limitationen für

stereotaktisch-mammographische Interventionen gelten sehr thoraxwandnah gelegene bzw. unmittelbar retromamilläre Herdbefunde, zu kleine Brust sowie eine Komprimierbarkeit der Brust auf unter 3 cm [29].

Da durch die MR-Mammographie zunehmend Herdläsionen von < 1 cm Durchmesser detektiert werden, die weder ein mammographisch noch sonographisch fassbares Korrelat zeigen, gewinnen interventionelle Techniken basierend auf der MR-Mammographie erheblich an Bedeutung. Neben der MR-Drahtmarkierung stehen aktuell unterschiedliche Biopsiesysteme für die MRM zur Verfügung. Für die Planung des jeweiligen interventionellen Vorgehens ist die Nutzung der sogenannten Sure-Loc-Technologie anwendbar.

MRT-gezielte Biopsien werden unter folgenden Indikationen durchgeführt:

- zur histologischen Abklärung suspekter, ausschließlich in der MRT nachweisbarer Herdbefunde (> 5 mm, korrelierend mit der mammographischen Klassifikation BI-RADS® IV)
- zur präoperativen Karzinomsicherung bei ausschließlich in der MRT abgrenzbarem Herdbefund (> 5 mm, korrelierend mit der mammographischen Klassifikation BI-RADS® V) [26].

Die diagnostische Genauigkeit einer MRT assistierten Brustbiopsie beträgt ca. 98% [56].

Faktoren, die das Ausmaß der operativen Therapie bestimmen sind: Die Tumorgöße, das Verhältnis der Tumorgöße zur Brustgröße, die Lokalisation des Tumors, das Tumorgading, der axilläre Lymphknotenstatus, histologische Diagnose und im gewissen Umfang die individuellen Präferenzen der Patientin [34]. Invasive Tumore werden nach ihrer Größe unterteilt in: T1 < 2 cm, T2 < 5 cm, T3 > 5 cm, T4 – Infiltration der Brustwand oder der Haut. Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung gilt folgende Einteilung: N0 – keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1 – bewegliche ipsilaterale axilläre Lymphknoten, N2 – fixierte ipsilaterale axilläre Lymphknoten, N3 – Lymphknotenmetastasen im Thorax [108]. Konservative Chirurgie wird bei Tumoren unter 2 – 3 cm angewandt. Im Fall der Multifokalität bekommen die Patientinnen meistens eine Quadrantektomie und bei den Patientinnen mit einem Tumor über 3 cm oder im Fall Multizentrität wird eine Mastektomie durchgeführt [34]. Aus diesem Grund sind die Bestimmung der Tumorgöße sowie Entdeckung der Multifokalität bzw. Multizentrität wichtige Faktoren, die auf die Therapie einwirken. Es ist von großer Bedeutung die Zahl der vermeidbaren Eingriffe zu vermindern.

Brusterhaltende Operationen (Tumorektomie, Segmentresektion, Quadrantenresektion) geben gute therapeutische und kosmetische Ergebnisse und sind bei ca. 70% der Patientinnen durchführbar. Bestimmte Voraussetzungen müssen aber erfüllt werden: Der Tumor ist lokal begrenzt mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen, er ist beweglich gegenüber der Muskulatur und infiltriert nicht die darüberliegende Haut [44]. Die meisten von diesen Eigenschaften können in der MRM in Verbindung mit CAD-Systemen geklärt werden. In den vergangenen Jahren sind verschiedene minimal invasive Therapiestrategien entwickelt worden, so die Kryotherapie und der hochfokussierte Ultraschall [78, 80]. Während bei der Kryotherapie lokal gezielt Kälte appliziert wird, basiert die HIFU-Technologie auf der Applikation von Ultraschall einer Frequenz von etwa 1,5 MHz. Im Tumor entsteht durch die Fokussierung von Schallwellen eine Temperatur von 60 bis 80 Grad [80]. Wenn diese Verfahren statt der chirurgischen Operation eingesetzt werden sollen, muss das Tumorausmaß reliabel ermittelt werden. Neben der in CAD-Nutzung möglicher T-Klassifikation gehört hierzu das N-Stadium und das Grading. Ziel der Arbeit ist es, die CAD-Anwendung hierfür zu testen.

Zur Zeit werden onkoplastische Operationstechniken angestrebt und kommen in der Primärtherapie sehr häufig zur Anwendung. Das erfordert eine sehr differenzierte Diagnostik um ausreichende Radikalität und ästhetische Akzeptanz der Operation zu gewährleisten. Die Lage und die Ausdehnung des Tumors müssen für den operierenden Chirurgen nachvollziehbar gemacht werden [31]. Das Ziel eines Grading – Systems besteht darin, vorherzusagen, in welchem Ausmaß der Tumor voraussichtlich wachsen und sich ausdehnen wird. Grading spielt bei Entscheidungen über die Behandlung eine wichtige Rolle.

2 Fragestellung

Eine wesentliche Entwicklung in der Radiologie stellen CAD-Systeme dar. Der klinisch-diagnostische Nutzen von CAD-Systemen in der konventionellen Mammographie wurde in zahlreichen Veröffentlichungen nachgewiesen, während das Potenzial der erst kürzlich verfügbaren CAD-Systeme für die MR-Mammographie bisher nicht ausreichend evaluiert wurde. Erstmalig ist mit dem verwandten CAD-System eine dynamische Analyse des gesamten Herdes und nicht nur ausgewählter Anteile möglich. Ob dies die diagnostische Aussagekraft beeinflusst, soll in der vorliegenden Arbeit geklärt werden.

In diesem Zusammenhang sind folgende Fragestellungen zu beantworten:

- 1) Ist die automatisierte Analyse der MR-Mammographien mittels der Softwareversionen 4.0.1 (und 3.0.1) in der Lage, Tumoren der Brust zu detektieren und zu differenzieren?
- 2) Welche Relation weist das Grading des Tumors zum mittels CAD-Technik protokollierten Dynamikverhalten auf?
- 3) Welche Artefakte treten in welcher Ausprägung während der CAD-Analyse auf?
- 4) Sind die bisher gültigen Aussagen bezüglich des Dynamikverhaltens maligner Herdläsionen auch gültig, wenn statt eines kleinen Tumoranteils (ROI-basiert, bisher empfohlene Praxis ohne CAD-Anwendung) eine Analyse des gesamten Tumors mittels CAD-Technik erfolgt?
- 5) Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Auswertung zwischen der beiden derzeit verfügbaren Softwareversionen 3.0.1 und 4.0.1?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenauswahl

In die vorliegende prospektiv ausgerichtete Arbeit wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität in Jena einer MR-Mammographie zwischen Mai 2003 und Januar 2004 unterzogen und bei denen eine histologische Sicherung eines Brustbefundes erfolgte. Die Indikationen zur MR-Mammographie beruhten auf Diskrepanzen zwischen klinischer Untersuchung, Röntgenmammographie und Ultraschall. Weitere Indikationen waren der Ausschluss eines Tumorrezidivs und die Abklärung von Multifokalität und Multizentrität bei vermutetem Mammakarzinom.

Folgende Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Vorliegen von allgemeinen Kontraindikationen für MRT:
 - Klaustrophobie
 - KM-Allergie
 - Herzschrittmacher
 - Adipositas per magna
- fehlende Einverständniserklärung
- fehlende histologische Sicherung
- unkomplette Untersuchung
- fehlende Kompatibilität der MRT-Datensätze mit dem CAD-System
- unkomplett archivierte MRT-Datensätze
- erhebliche Bewegungsartefakte
- erhebliche Suszeptibilitätsartefakte.

Unter Nutzung der Ausschlusskriterien konnten die MR-Untersuchungen von 85 Patientinnen einbezogen werden.

3.2 Methoden

3.2.1 MR-Messmethodik

Die Untersuchungen erfolgten mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanz Tomographen Siemens Symphony (Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung der Siemens Doppelbrustspule. Bei allen Messungen wurden in axialer und koronarer Orientierung Schnitte mit einer Schichtdicke von 3 mm akquiriert. Eine Kanüle wurde in intravenöser Lage in der Ellenbeuge oder auf dem Handrücken platziert. Die Untersuchung erfolgte in Bauchlage der Patientin, beide Mammae wurden in die Mamma-Oberflächen-Doppelspule ohne Kompression positioniert. Vor der Untersuchung wurden die Patientinnen darauf hingewiesen, ruhig zu liegen, um eine optimale Bildqualität zu gewährleisten. Jede Untersuchung dauerte ca. 15 Minuten.

Die Messung begann mit der Anfertigung einer T1-gewichteten 2D/ FLASH Sequenz in transversaler Schnittführung zur Planung der Untersuchung und zur Überprüfung der korrekten Lage der Mammae in der MR-Mamma-Doppelspule. Die Repetitionszeit (TR) betrug 112 ms, die Echozeit (TE) 4,5 ms und der Flipwinkel 80°, die Bildmatrix umfasste 256 x 256 Pixel und das field of view (FOV) betrug 350 mm.

Nach dieser Messung folgte eine T1-gewichtete 2D GRAPPA Sequenz in koronarer Orientierung mit folgenden Parametern: TR = 113 ms, TE = 4,56 ms, Flipwinkel = 80°, Bildmatrix von 256 x 384 Pixel, FOV = 350 mm. Die in dieser Messung vollautomatisch abgestimmten Messparameter wurden während der folgenden Messungen beibehalten.

Die dynamische Messung fing mit der Anfertigung einer T1-gewichteten 2D GRAPPA Sequenz in transversaler Schnittführung an. Folgende Parameter wurden angewandt: TR=113 ms, TE = 4,56 ms, Flipwinkel = 80°, FOV = 350 mm, Bildmatrix von 256 x 384 Pixel. Nach dieser Messung wurde 0,1 mmol/ kgKG Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) durch eine Kanüle im Bolus injiziert. Nach KM-Injektion wurde physiologische Kochsalzlösung nachinjiziert (20 ml NaCl bei Zugang über eine Kubitalvene, 30 ml NaCl bei Zugang über eine Vene des Handrückens). Die Postkontrastaufnahmen starteten nach 20 Sekunden unmittelbar nach Injektionsende. Es wurden in minütlichen Abständen dynamische Sequenzen durchgeführt.

Circa 10 Minuten nach der Bolusinjektion wurde eine Sequenz in koronarer Orientierung gemessen. Schließlich erfolgte eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) in

transversaler Orientierung mit folgenden Parametern: TR = 8900 ms, TE = 207 ms, Flipwinkel = 90°, FOV = 350 mm und einer Bildmatrix von 256 x 512 Pixel. Eine Zusammenfassung des Untersuchungsprotokolls stellt die Tabelle 3 dar.

	1.	2.	3.	4.	5.
Wichtung	T1-W	T1-W	T1-W	T1-W	T2-W
Sequenz	FLASH	GRAPPA	GRAPPA	GRAPPA	TSE
Orientierung	transversal	coronar	transversal	coronar	transversal
Repetitionszeit TR (ms)	112	113	113	113	8900
Echozeit TE (ms)	4,5	4,56	4,56	4,56	207
Flipwinkel (°)	80	80	80	80	90
Schichtdicke (mm)	3	3	3	3	3
Distanzfaktor (%)	10	10	10	10	10
Field of view (mm)	350	350	350	350	350
Anzahl der Schichten	33	33	33	33	33
Bildmatrix (Pixel)	256x256 *	256x384 *	256x384 *	256x384 *	256x512 *

* es bestand die Möglichkeit die Pixelzahl bei jeder Untersuchung individuell anzupassen.

Tab. 3 Untersuchungsprotokoll der dynamischen MR-Mammographie im Siemens Symphony

Die MRT-Untersuchungen wurden zunächst im PACS (Image Devices) archiviert und zusätzlich auf CD gespeichert. Die MR-Studien wurden über PACS zum CADstream™-System gesandt, wo sie automatisch analysiert wurden.

Der Befundungsplatz, mit dem die CAD-Analyse der Datensätze (CADstream™, Version 3.0.1 bzw. 4.0.1 der Firma Confirma Inc., Kirkland, WA, USA) erfolgte (siehe Abb. 8).



Abb. 8 Schema des Befundungsplatzes

3.2.2 Optionen des CAD-Systemes

Im CAD-System wurden folgende vordefinierte Arbeitsabläufe realisiert:

- a) die sogenannte AngioMap – als eine farbkodierte Analyse, basierend auf dem Kontrastmittelaufnahmeverhalten und nachfolgendem Kontrastmittelverhalten der dynamischen Serien – hierbei können bis zu 6 verschiedene Farbkodierungen unterlegt werden. Bei der vorliegenden Studie wurde eine Voreinstellung vorgenommen, die sich an den Charakteristika der amerikanischen BI-RADS® Klassifikation des ACR orientiert, welche ein Mindestuptake von 50% initial vorschreibt. Es wurden insgesamt 6 Kurventypen differenziert:
 - initialer Kontrastmittelanstieg von 50 bis 100% mit nachfolgender kontinuierlicher KM-Aufnahme
 - initial 50 bis 100%ige KM-Aufnahme mit nachfolgender sogenannter Plateau-Phase

- initial 50 bis 100%iger KM-Anstieg mit nachfolgendem, sogenannten Washout-Phänomen
 - initial über 100%iger KM-Anstieg mit nachfolgend kontinuierlicher KM-Aufnahme
 - initial über 100%iger KM-Anstieg mit nachfolgender Plateau-Phase
 - über 100%iger KM-Anstieg mit nachfolgendem Washout-Phänomen.
- b) automatisch mit der AngioMap wird eine Volumenanalyse angefertigt, welche Messungen und 3D-Bildgebungen des Tumervolumens offeriert
- c) automatische 2D-Bewegungs-Korrektur der dynamischen Serien (nach der AngioMap)
- d) Reformatierungen jeglicher Serien in differierenden Ausrichtungen

Das CADstream™-System analysiert automatisch jeden MR-Datensatz unter der Verwendung einer vordefinierten Liste von Prozessen, welche auf einem dezidierten Bildaquisitionsprotokoll und einer dezidierten Studienbeschreibung basieren. Diese vordefinierte Prozessliste wird während der Installation des CAD-Systems vorgegeben.

3.2.3 Änderungen von der Version 3.0.1 auf 4.0.1

Die Bilddatensätze wurden anschließend zu CADstream™ geschickt (in Jena über PACS, in Nordhausen wurden CDs eingelesen) und dort automatisch ausgewertet und farbkodiert. Hierbei fanden die Versionen 3.0.1 sowie 4.0.1 Anwendung.

Die CADstream™-Technik besteht aus folgenden Softwareelementen:

- a) Studies-Tool – das die Selektion der Studien unterstützt (Abb. 9). Voreinstellungen können hier ebenso vorgenommen werden, wie CAD-Analysen geplant und exportiert werden. Außerdem lassen sich administrative Vorgaben umsetzen werden wie die Fixierung der Nutzer-ID, Einrichtung von Passwort und Systempräferenzen

Studies

Filter: All Studies Total Studies: 145 / 145

CADstream Server Disk OK
CADstream Server Free Space: 48.41 Gb
DICOM files remaining to import: 0
☒ Auto reload list

Name	Study Date	Last Modified	Modality	Study Preference	Reviewed Status	DICOM Status	Images	Accession	Patient ID	DOB
+ [redacted]	3/29/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1139	DERSKN0001005061	283757 11/26/55
+ [redacted]	3/29/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1139	DERSKN0001005033	225522 7/8/55
+ [redacted]	3/29/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1138	DERSKN0001005008	73919 8/3/62
+ [redacted]	3/26/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1135	DERSKN0001004456	178780 12/20/47
+ [redacted]	3/26/07	6/13/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1108	DERSKN0001004422	181148 5/30/61
+ [redacted]	3/26/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1114	DERSKN0001004427	63284 7/30/48
+ [redacted]	3/26/07	5/10/07	MR	MAMMA Philips	<input checked="" type="checkbox"/>	reviewed	sent	1112	DERSKN0001004433	17255 6/26/55
+ [redacted]	3/22/07	5/4/07	MR	MAMMA Philips	<input type="checkbox"/>	ready to read	received	1142	DERSKN0001003968	134477 4/12/40
+ [redacted]	3/22/07	4/23/07	MR	MAMMA Philips	<input checked="" type="checkbox"/>	reviewed	sent	1135	DERSKN0001003941	42810 7/19/63
+ [redacted]	3/22/07	4/23/07	MR	MAMMA Philips	<input checked="" type="checkbox"/>	reviewed	sent	1164	DERSKN0001003942	234139 3/6/40

Select All Unselect All

Abb. 9 Beispiel einer Liste der untersuchten Patientinnen

- b) CADalyst (der Studien-viewer) – Mit diesem Tool können die CADstream™-Ergebnisse gesichtet werden (siehe Abb. 10). Interaktive Bearbeitung über Volumenkurven und AngioMap-Overlays ist möglich. Außerdem können die Ergebnisse als sogenanntes CADstream™-Portfolio gedruckt und gespeichert werden.

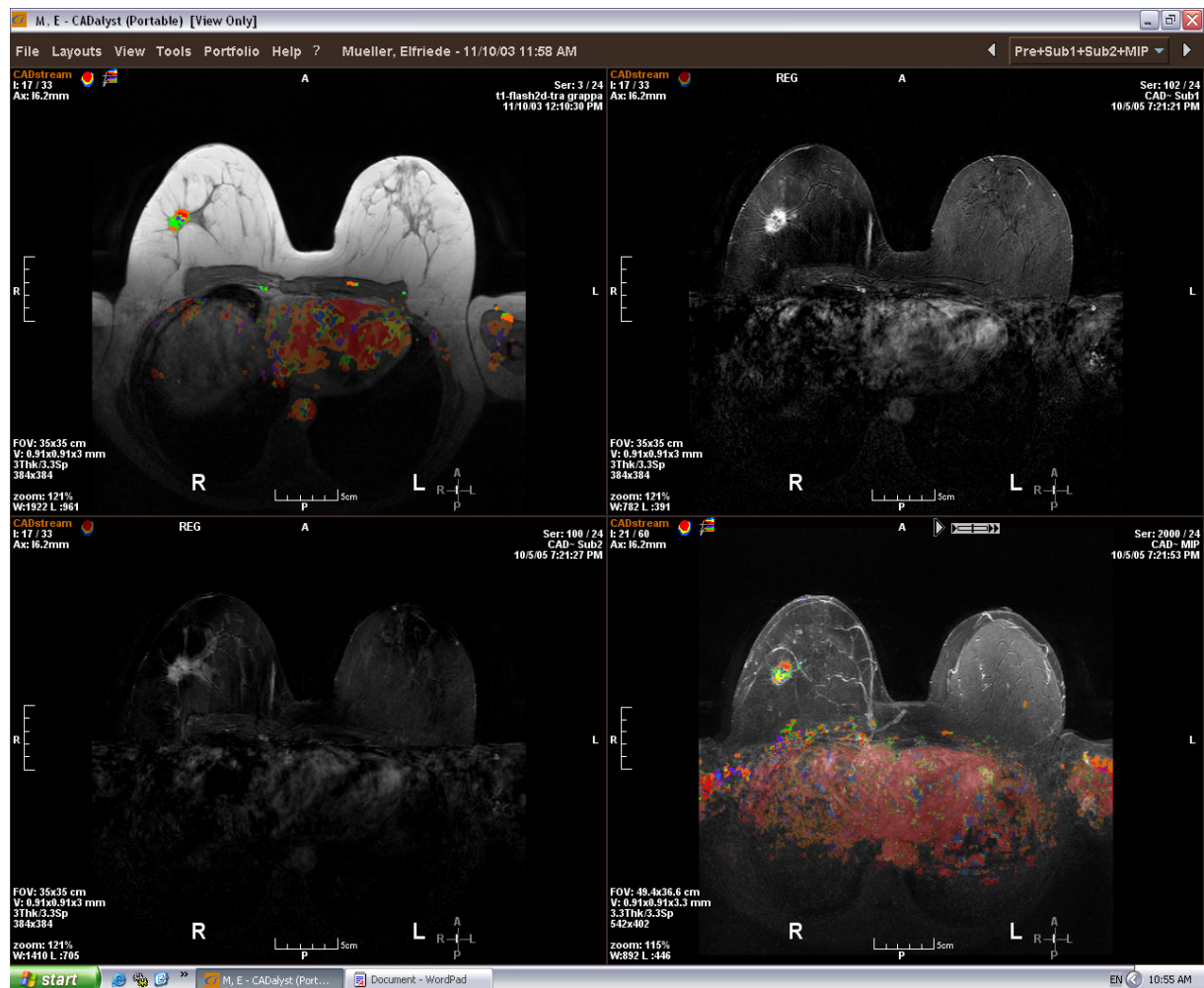


Abb. 10 Beispiel einer Analyse der MRM im CAD-System. Herdbefund rechts oben außen bei einer 65-jähriger Patientin. Histologisch Invasiv lobuläres Karzinom, G2

Die Version 4.0.1 bietet neue Möglichkeiten im Vergleich zur Version 3.0.1 an. Zu den wesentlichen Änderungen der technischen Ausstattung beider CAD-Versionen von 3.0.1 auf 4.0.1 [22] gehören:

- Berechnung der auffälligsten Kurve
- DICOM Query /Retrieve und Print Funktionalität
- Anzeige der Subtraktionsbilder mit und ohne Bewegungskorrektur
- verbesserte Detektion der Herzartefakte

3.2.4 Analyse der Fälle

Im Radiologischen Institut des Südharz-Krankenhauses in Nordhausen wurden die Bilddaten dieser Patienten einer nochmaligen Analyse unter Verwendung einer im Vergleich zur Version 3.0.1 wesentlich veränderten Software (4.0.1) unterzogen und dann das Volumen der

Läsionen bestimmt sowie die Verteilung der angegebenen Dynamiken selektiert und mit dem Grading sowie vorhergehenden Analysen der alten Software verglichen.

Durch die Analyse der Bilder in CADstream™ wurden farbkodierte Areale (Abb. 11) in der Brust identifiziert.

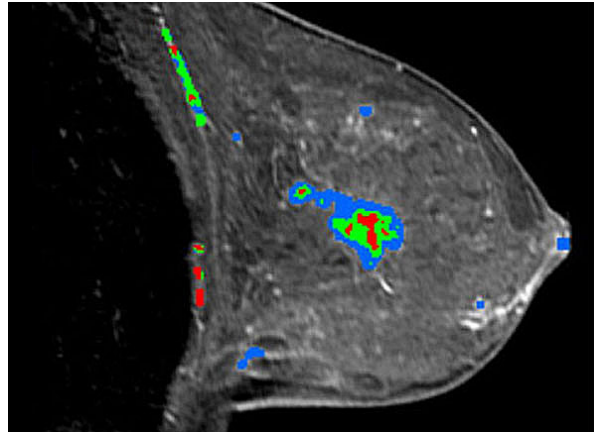


Abb. 11 Farbkodierte Areale in der Brust in CADstream™

Es wurden 6 Farbkodierungen entsprechend des Dynamikverhaltens differenziert:

- rot: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $> 100\%$, nachfolgend Washout-Phänomen (analog zu 4 Punkten im Fischer-Score)
- orange: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $50 - 100\%$, nachfolgend Washout-Phänomen (analog zu 3 Punkten im Fischer-Score)
- gelb: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $> 100\%$, nachfolgend Plateau-Phase (analog zu 3 Punkten im Fischer-Score)
- grün: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $50 - 100\%$, nachfolgend Plateau-Phase (analog zu 2 Punkten im Fischer-Score)
- blau: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $> 100\%$, nachfolgend kontinuierliches KM-Enhancement (analog zu 2 Punkten im Fischer-Score)
- lila: initiale KM-Aufnahme/ -Affinität $< 50\%$, nachfolgend kontinuierliches KM-Enhancement (analog zu 1 Punkt im Fischer-Score).

Nachdem ein suspekter Herd in der Brust identifiziert wurde, ist eine 3D-Darstellung verfügbar (Abb. 12). In weiteren Analysen werden die Eigenschaften des Herdes objektiviert.

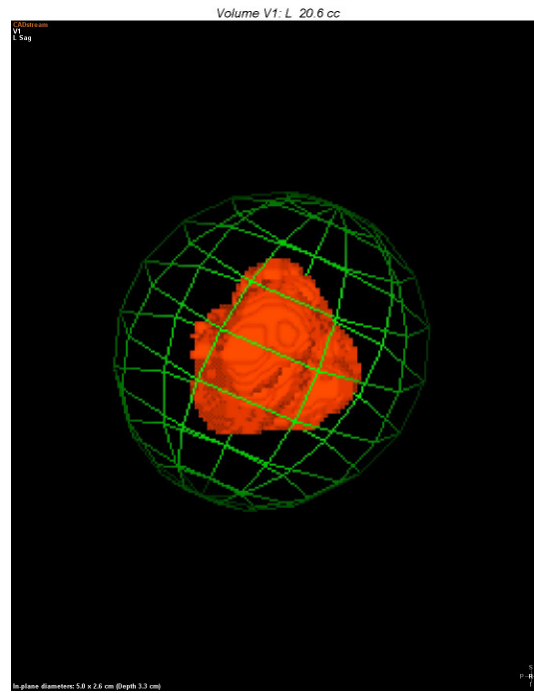


Abb. 12 Herdbefund in 3D

Zur einheitlichen Datenerfassung fungierte ein Auswertebogen, welcher alle Daten für beide CAD Softwareversionen (3.0.1 in Jena und 4.0.1 in Nordhausen) in identischer Form (Tab. 4) enthielt.

Name	
Vorname	
Untersuchungsdatum	
Seite	
Quadrant	
KM-Aufnahmeverhalten 1. Keines 2. Langsames (lila/ orange/ grün) 3. Rasches (blau, gelb, rot)	
KM-Abflutungsverhalten 1. Keines 2. Kontinuierliches Enhancement (lila/ blau) 3. Plateau (grün/ gelb) 4. Washout (orange/ rot)	
Volumen (cm ³)	
Länge (cm)	
Breite (cm)	
Prozentualer Anteil der Kurventypen (%):	
Lila	
Blau	
Grün	
Gelb	
Orange	
Rot	
Bewegungsartefakte 1. relevant 2. irrelevant 3. keine	
Dynamische Kurvenspitze (%)	

Tab. 4 Auswertebogen für das MR-CAD-System

Bei jeder Patientin wurde die Lage der Läsion in der Brust (Seite und Quadrant) bestimmt. Die Analyse umfasste KM-Aufnahme- und KM-Abflutungsverhalten. Außerdem wurden Volumen (cm³), Länge (cm) und Breite (cm) der Läsion analysiert. Es wurden auch die dynamische Kurvenspitze (%) sowie die prozentualen Anteile der jeweiligen Kurventypen anhand der Farbkodierung: lila, blau, grün, gelb, orange und rot bestimmt.

Im verwandten Fragebogen erfolgte folgende Kodierung:

- für das KM-Aufnahmeverhalten:
 - < 50%: keine kodierte KM-Aufnahme – 1
 - > 50% < 100%: langsam (bei Komposition der Kurventypen lila, orange oder grün) – 2
 - > 100% rasch (bei Komposition der Kurventypen blau, gelb oder rot) – 3
- für das KM-Abflutungsverhalten:
 - keines – 1
 - kontinuierliches Enhancement (bei lila oder blau) – 2
 - Plateau-Phase (bei grün oder gelb) – 3
 - Washout-Phänomen (bei orange oder rot) – 4

Im Fall des Auftretens von Bewegungsartefakten wurden sie als relevant (das bedeutet die Diagnose beeinflussend) mit 1 oder irrelevant mit 2 bezeichnet. Wenn keine Bewegungsartefakte auftraten, wurde der Fall mit 3 kodiert.

Durch die CADstream™-Technik bekommt der Radiologe eine farbkodierte Analyse der Läsionen, so dass therapeutisch relevante Aussagen, u.a. Nachweis einer Multizentrität und Größe des Tumors präzisiert werden können.

Ein in der MR-Mammographie lobulierter, irregulär begrenzter Herdbefund wird wie in der Abbildung 13 exemplarisch dargestellt mittels CAD-Technik detektiert, wobei eine reduzierte Tumurvitalität zentral auffällt.

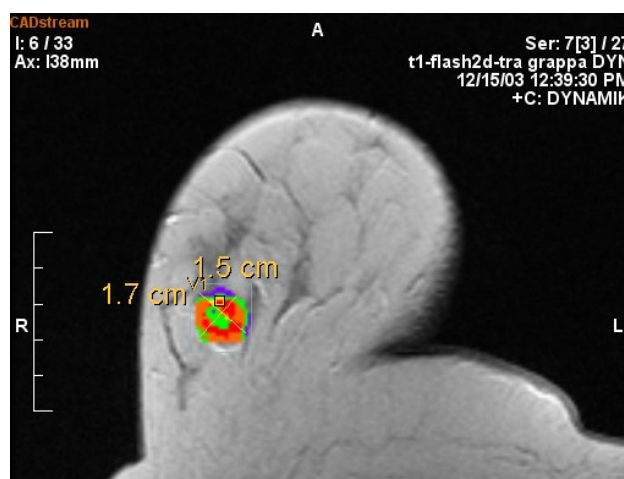








Abb. 13 Anreichernder Herdbefund. 39-jährige Patientin. Histologie: Invasiv duktales Karzinom; G2

Weitere Daten des oben abgebildeten Karzinoms (Abb. 14):

Size:
In-plane diameters: 1.7 x 1.5 cm (Depth 1.5 cm)
Angio Volume: 1.9 cc

Enhancement Composition:

Initial rise	13%	Rapid	87%	Medium
Delayed phase				
Persistent	0%		10%	
Plateau	1%		31%	
Washout	12%		46%	

Curve Peak: 125 % (Rapid Washout)

Encapsulating Ellipsoid: (with 10 mm margins)
Diameters: 4.0 x 3.9 x 4.0 cm
Ellipsoid volume: 33.4 cc

Abb. 14 Maße, Lage und die prozentualen Anteile der Kurventypen des invasiv duktales Karzinoms (dieselbe Patientin)

Dem oben abgebildeten Karzinom ist folgender Kurventyp bei exakter Angabe der Herdlokalisation zuzuordnen (Abb. 15):

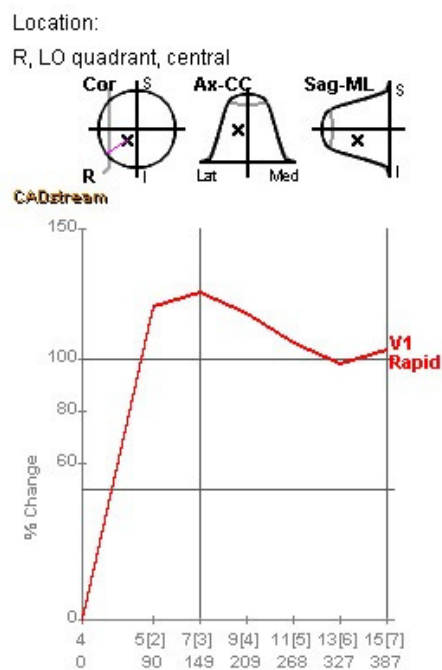


Abb. 15 Kurve mit schnellem Signalanstieg in der Initialphase und Washout-Phänomen in der Postinitialphase (dieselbe Patientin)

Die Abb. 16 stellt ein Beispiel der farbkodierten CAD-Analyse für eine benigne Herdläsion dar:

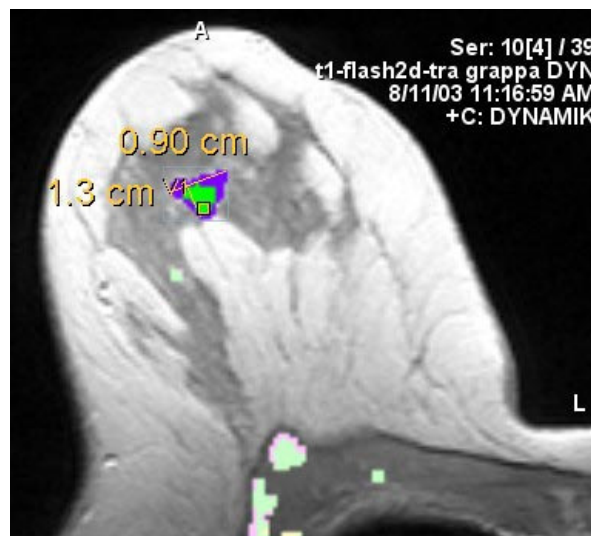








Abb. 16 Anreichernder Herdbefund. 67-jährige Patientin. Histologie: Fibroadenom

Weitere Daten des oben gezeigten Herdbefundes (Abb. 17):

Size:
In-plane diameters: 1.3 x 0.90 cm (Depth 0.55 cm)
Angio Volume: 0.34 cc

Enhancement Composition:

Initial rise	0%	Rapid	100%	Medium
Delayed phase				
Persistent	0%		71%	
Plateau	0%		29%	
Washout	0%		0%	

Curve Peak: 87 % (Medium Plateau)

Encapsulating Ellipsoid: (with 10 mm margins)
Diameters: 3.6 x 2.8 x 3.4 cm
Ellipsoid volume: 18.1 cc
Involvement: ~2%

Abb. 17 Maße, Lage und die prozentualen Anteile der Kurventypen des Fibroadenoms (dieselbe Patientin)

Der Herdbefund zeigt folgenden Kurvenverlauf mit Lokalisation (Abb. 18):

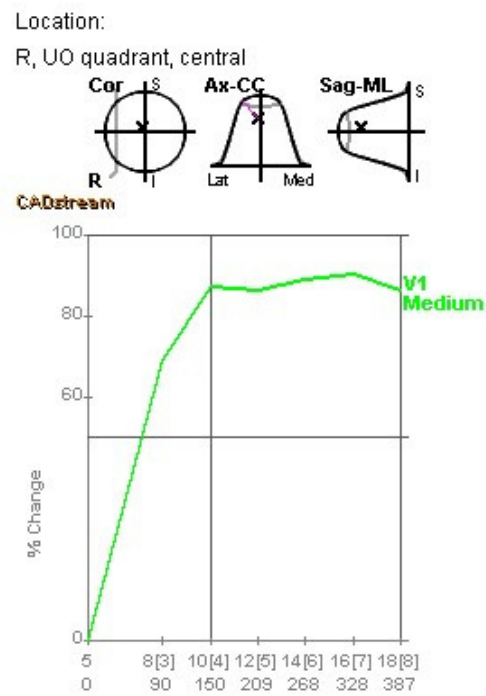


Abb. 18 Kurve mit mittlerem Signalanstieg in der Initialphase und Plateau in der Postinitialphase

MIP-Darstellung des gleichen Fibroadenoms (Abb. 19):

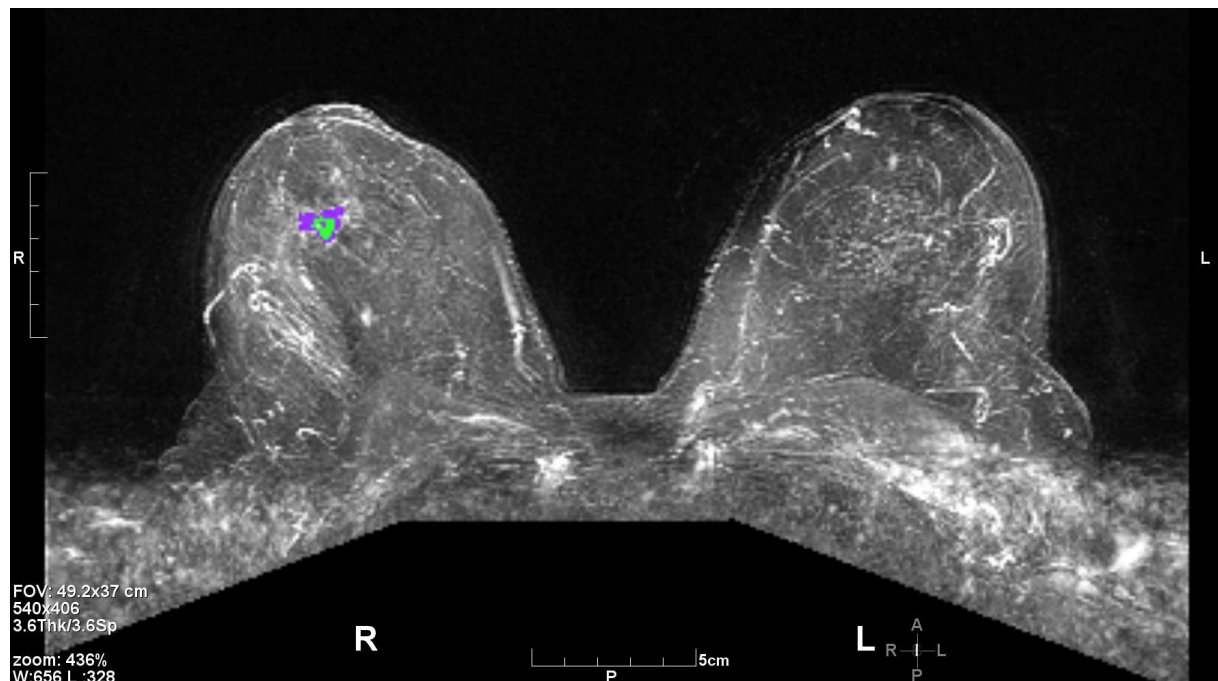


Abb. 19 Darstellung des Fibroadenoms (dieselbe Patientin) in MIP-Technik

3.2.5 Histologische Sicherung

Die feingewebliche Diagnosesicherung erfolgte entweder durch eine histologische Präparateaufbereitung im Rahmen einer Operation oder durch eine stereotaktische vakuum-assoziierte, bzw. sonographisch gestützte Stanzbiopsie der Brust. Die histopathologische Untersuchung der Biopsiepräparate und Resektate erfolgte ausschließlich am Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität in Jena.

3.2.6 Statistik

Entsprechend den Empfehlungen der Statistik wurde pro Patient jeweils nur ein Herd analysiert, hierbei wurde der am suspektsten imponierende histologisch gesicherte Herd ausgewählt. Die statistischen Tests wurden softwaregestützt mit dem Programm SPSS durchgeführt.

Statistisch wurden zur Beantwortung der o.g. Fragestellungen folgende Methoden angewandt:

- Univariate Varianzanalyse nach Oneway Anova und Welch-Test
- Post-Hoc-Tests
- Chi-Quadrat-Tests
- Allgemeines Lineares Modell
- Nichtparametrische Tests
- Kappa-Test
- Nichtparametrischer Test: Mann-Whitney-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Studienkollektives

Eine vollständige Erfassung der MR-tomographischen Datensätze, der Resultate hinsichtlich der CAD-Analyse und die histopathologischen Daten lag bei 85 Frauen vor. Dabei wurden 32 benigne Läsionen histologisch verifiziert. Weiterhin wurden 53 maligne Läsionen histologisch gesichert mit jeweiliger Angabe eines Gradings, dabei 42 invasive maligne Läsionen, 6 Carcinoma in situ und 2 Carcinoma in situ mit Verdacht auf Mikroinvasion. Dabei ergaben sich 27 rein invasive Karzinome und in 15 Fällen wurde zusätzlich eine nicht invasive Komponente histologisch verifiziert. Es wurden auch 3 andere bösartige Neubildungen histologisch bestätigt in Form einer Metastase, eines Lymphoms und im Rahmen einer AML (akute myeloische Leukämie) (Abb. 20).

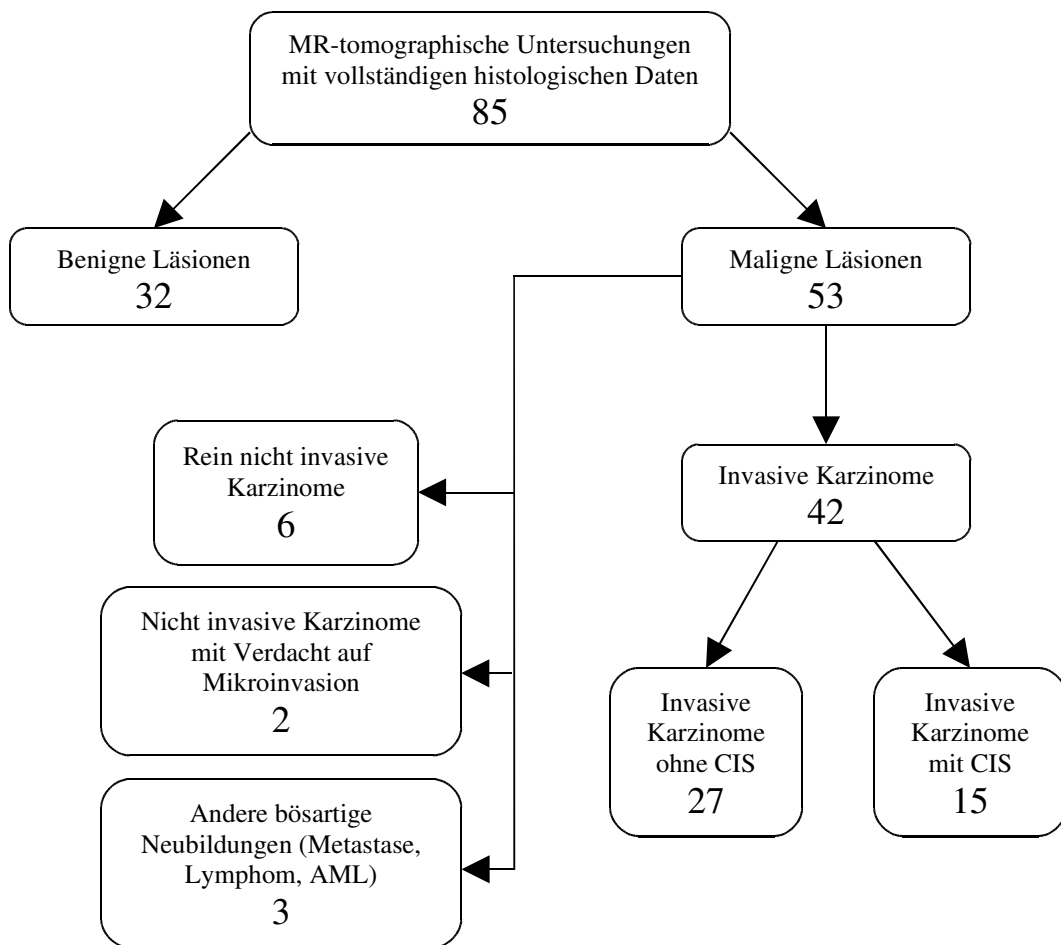


Abb. 20 Schematische Darstellung der Ermittlung zur Datenerhebung des Untersuchungskollektivs

Die Verteilung des Gradings der 53 histologisch gesicherten Karzinomen des Untersuchungskollektivs (Abb. 21), zeigte 7 (13,5%) Malignome mit einem G1-Grading, 18 (34,0%) Malignome mit einem G2-Grading und 25 (47,2%) Malignome mit einem G3-Grading. In 3 Fällen (5,7%) – bezeichnet in der Abbildung 21 als GX – fehlt die Angabe des Gradings.

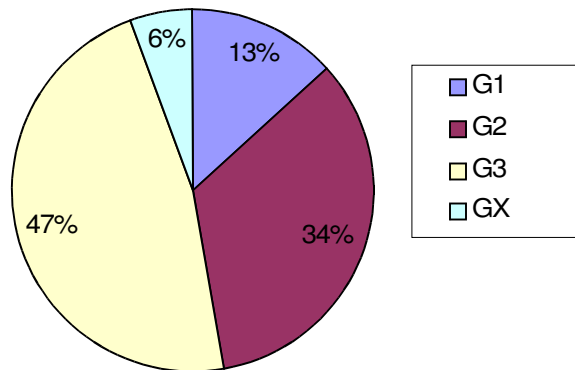


Abb. 21 Verteilung des Gradings der histologisch verifizierten Karzinome

Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der MR-Mammographie zwischen 17 und 80 Jahren. Der Mittelwert betrug 56,4 Jahre (Standardabweichung 12,4; Median 57; siehe Abb. 22).

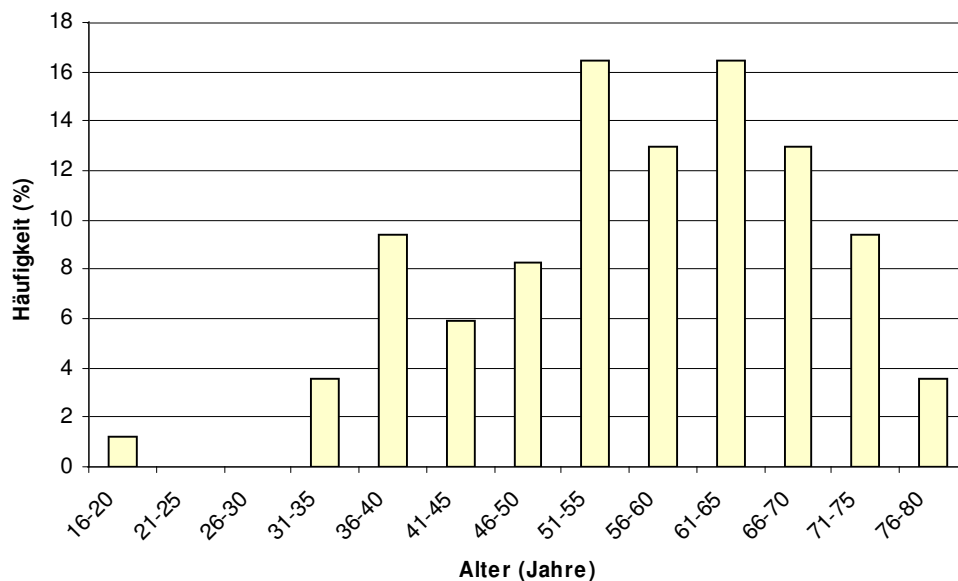


Abb. 22 Altersverteilung der 85 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv

Das Alter der Patientinnen mit malignen Herdläsionen lag zum Zeitpunkt der MR-Mammographie zwischen 34 und 78 Jahren. Der Mittelwert betrug 58,2 Jahre (Standardabweichung 12,3 und der Median 62, siehe Abb. 23).

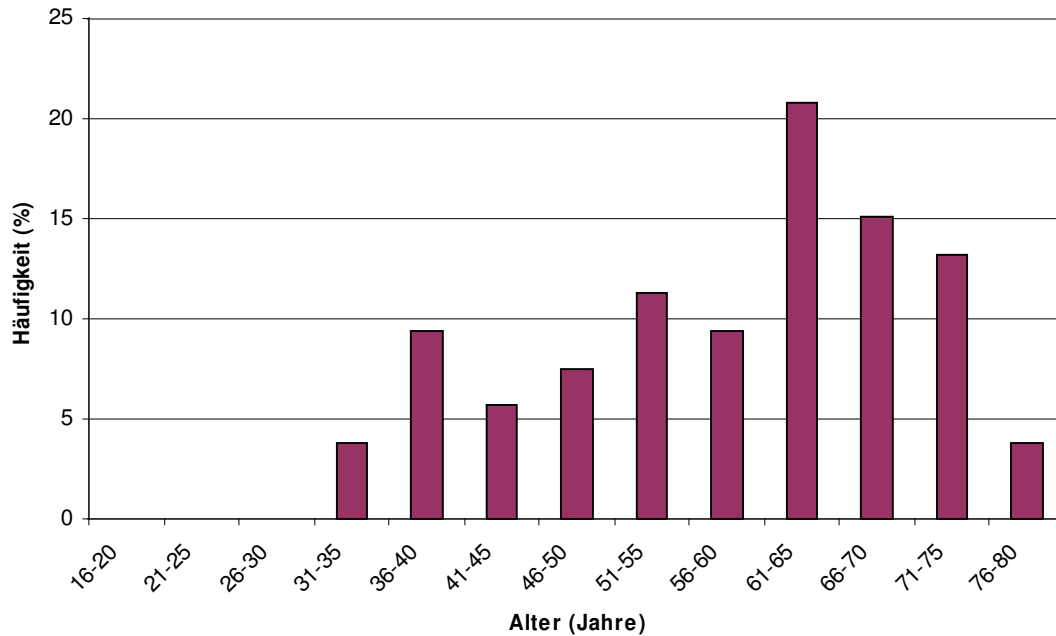


Abb. 23 Altersverteilung von 53 Patientinnen mit Mammakarzinom

Das Alter der Patientinnen mit benignen Läsionen lag zum Zeitpunkt der MR-Mammographie zwischen 17 und 80 Jahren, bei einem Mittelwert von 53,5 Jahren (Standardabweichung 12,3; Median 55), siehe Abb. 24.

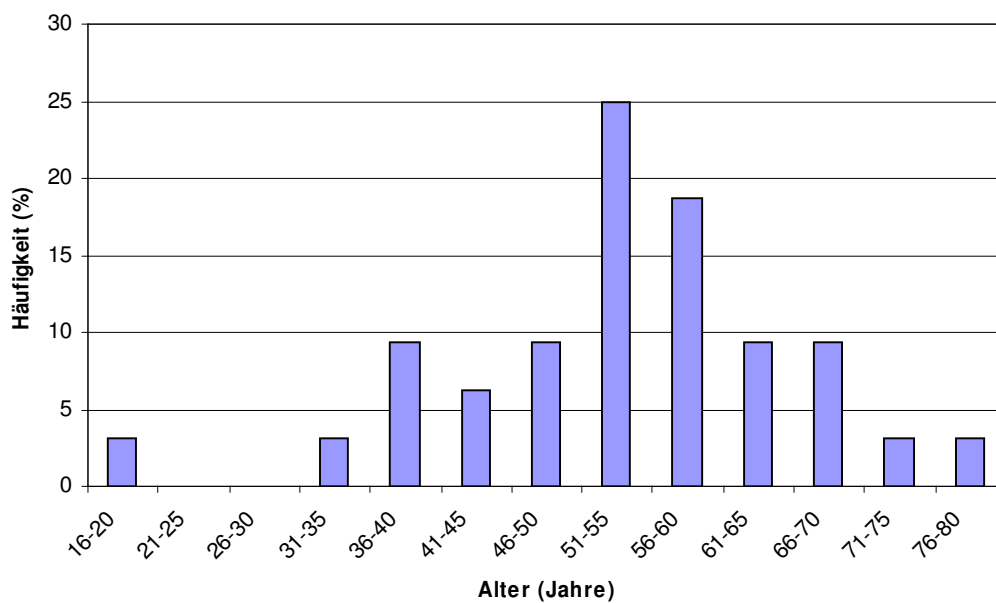


Abb. 24 Altersverteilung von 32 Patientinnen mit benigner Herdläsion

4.2 Untersuchbarkeit der Fälle

Bei den aus technischen Problemen resultierenden zu excludierenden Fällen lagen folgende Ausschlusskriterien vor:

- a) Technische Fehler (22 Fälle):
 - nicht verlustfreie Speicherung
 - unvollständige Untersuchung
 - unvollständige Speicherung der Datensätze
 - fehlende Kompatibilität des verwandten PACS mit dem CAD-System bei direktem Datentransfer.
- b) Datenakquisition (3 Fälle): erhebliche Bewegungsartefakte während der Dynamikserien mit nachfolgend fehlerhafter automatischer Zuordnung der Datensätze, konsekutiv fehlerhafter Bewegungskorrektur und damit Undurchführbarkeit einer CAD-Analyse.

4.3 Ergebnisse unter Anwendung der Softwareversion 4.0.1

4.3.1 Kurventypanalyse der Malignome im suspektsten Anteil des Herdes

Die Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie stellt die Tabelle 5 und die Abbildung 25 dar:

Tumoranzahl	Fischer-Score					Gesamt
	0	1	2	3	4	
maligne	7	0	6	19	21	53
benigne	18	2	4	4	4	32
Gesamt	25	2	10	23	25	85

Tab. 5 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 4.0.1

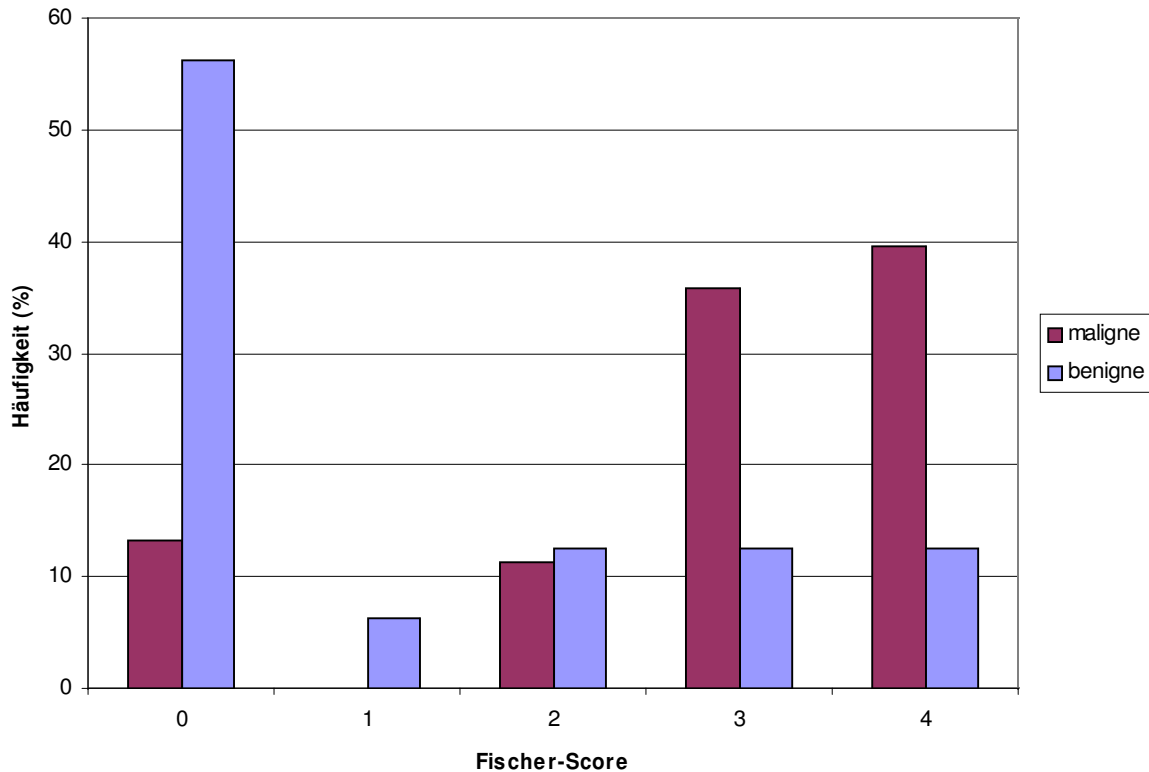


Abb. 25 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 4.0.1

4.3.1.1 Maligne Läsionen

Unter Anwendung des „schlimmsten Kurve“ Prinzips ergibt sich, dass von 53 in der dynamischen Analyse erkennbaren Malignomen mit der Softwareversion 4.0.1 7 Fälle kein verifizierbares erfasstes farbkodiertes Signal aufwiesen (13,2%).

Von 53 malignen Läsionen wurden 25 (47,1%) mit einem initialen Anstieg von mindestens 50% farbkodiert, während weitere 21 (39,6%) mit einem initialen Anstieg von > 100% erfasst wurden.

Eine Plateau-Phase als auffälligste Verlaufskurve wurde in 12 Fällen ermittelt, während ein Signalverlust > 10% im Sinne eines Washout-Phänomens in 46 Fällen vorlag.

4.3.1.2 Benigne Läsionen

Von 32 in der dynamischen Analyse nachweisbaren benignen Läsionen wiesen 18 (56,2%) mit der Softwareversion 4.0.1 kein farbkodiertes Signal auf.

In 4 Fällen (12,5%) wurde ein Kontrastmittelaufnahmeverhalten von initial > 100% klassifiziert.

4.3.2 Fischer-Score

Die Kodierung nach Fischer et al. [34] ergab folgende Resultate für die histologisch gesicherten malignen Fälle: 7 Fälle (13,2%) mit 0 Punkten; keine Fälle (0%) mit 1 Punkt, 6 Fälle (11,3%) mit 2 Punkten, 19 Fälle (35,8%) mit 3 Punkten, 21 Fälle (39,6%) mit 4 Punkten.

Für die histologisch gesicherten benignen Läsionen zeigte sich folgende Verteilung: 18 Fälle (56,2%) mit 0 Punkten, 2 Fälle (6,3%) mit 1 Punkt, 4 Fälle (12,5%) mit 2 Punkten, 4 Fälle (12,5%) mit 3 Punkten, 4 Fälle (12,5%) mit 4 Punkten.

Die Verteilung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen signifikant (Mann-Whitney-Testung: asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$).

4.3.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes

4.3.3.1 Maligne Läsionen

Im Mittel wiesen histologisch gesicherte maligne Läsionen im Gesamtvolumen eine dem lila Farbtyp entsprechende Dynamik in 23,5% des Herdes auf. Im Mittel waren 1,1% eines malignen Herdes durch den blauen Kurventyp, 3,4% durch den gelben, 33% durch den grünen, 21,2% durch den orangenen und 4,4% durch den roten Kurventyp charakterisiert, während im Mittel 13,4% eines malignen Herdes kein entsprechendes KM-Enhancement aufwiesen. Im Mittel wiesen 25,6% eines malignen Herdes ein Washout-Phänomen auf. Die als malignomtypischste Dynamik charakterisierte initiale KM-Aufnahme von $> 100\%$ mit nachfolgendem Washout-Phänomen wurde im Mittel bei 4,4% des Volumens eines malignen Herdes ermittelt.

4.3.3.2 Benigne Läsionen

Demgegenüber waren bei benignen Läsionen im Mittel 23,1% des Gesamtvolumens durch eine lila, 0,4% durch eine blaue, 1,5% durch eine gelbe, 12,5% durch eine grüne, 6,8% durch eine orangene und 0,9% durch eine rote Farbkodierung charakterisiert, während 54,8% eines benignen Herdes eine nicht fassbare Kontrastmittelkinetik zeigten.

Im Mittel wiesen 7,7% eines benignen Herdes ein Washout-Phänomen auf. Die als malignomtypischste Dynamik charakterisierte initiale KM-Aufnahme von $> 100\%$ mit nachfolgendem Washout-Phänomen wurde im Mittel bei 0,9% des Volumens eines benignen Herdes ermittelt.

Diese volumenbezogenen Kontrastmittelkinetiken unterschieden sich signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen (ChiQuadrat nach Pearson $p < 0,001$, exakter Test nach Fischer $p < 0,001$).

4.3.4 Zusammenhang von Grading und Kurventypcharakteristik unter Einbeziehung des malignen Gesamtherdes

Maligne Läsionen mit einem Grading 1 wiesen in 19,4% des Volumens eine lila Kurvencharakteristik auf, in 0% eine blaue, in 38,7% eine grüne, in 3% eine gelbe sowie in 38,6% eine orangene und in 4,3% eine rote.

Demgegenüber zeigten maligne Läsionen mit einem Grading 2 in 30,8% des Volumens eine lila Kurvendynamik, eine blaue Kurve lag in 2,3% des Herdes, eine grüne in 35,6% des Herdes, eine gelbe in 1,6%, eine orangene in 22% und eine rote Farbkodierung in 2,1% des Herdes vor.

Bei einem Grading 3 waren die mittleren prozentualen Verteilungen wie folgt: 20,3 des Herdes mit lila Kurventyp, 0,7% mit blauem Kurventyp, 28% als grüner Kurventyp, 5,3% mit gelbem Kurventyp, 17,1% als orangener und 7,8% als roter Kurventyp. Bei nicht klassifizierbarer Graduierung des malignen Tumors wurden folgende Dynamikanteile über das fassbare Tumorgesamtvolumen ermittelt: 14% lila, 0% blau, 44% grün, 0% gelb, 8,7% orange, 0% rot.

Von den 7 malignen Läsionen des Gradings 1 wurde in einem Fall eine rote Charakteristik in mindestens 1% des Herdes detektiert (14,3%), während 6 der 18 Herde mit einem Grading 2 und 14 von 25 Herden mit einem Grading 3 diese Kurvencharakteristik in mindestens 1% des Herdes aufwiesen (33,3% bzw. 56,0%).

Der Anteil der malignomtypischsten Kurve („rot“) liegt bei einem Grading 3 im Mittel in 7,8% der Volumens vor, während er in 4,3% des Volumens beim Grading 1 vorliegt (2,1% Grading 2 und 0% Grading X (X – fehlt die Angabe des Gradings)).

Nach Posthoc-Analysen (Univariate Varianzanalyse und Post-Hoc-Test) ist somit ein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionen mit Grading 3 und jenen mit einem Grading 1 gegeben ($p < 0,01$), während die Unterschiede zwischen Grading 2 und 3 bei $p < 0,1$ signifikant sind.

4.4 Ergebnisse unter Anwendung der Softwareversion 3.0.1

4.4.1 Kurventypanalyse im suspektsten Anteil des Herdes

Die Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Version 3.0.1 zeigt die Tabelle 6 und die Abbildung 26:

Tumorenanzahl	Fischer-Score					Gesamt
	0	1	2	3	4	
maligne	18	0	2	13	20	53
benigne	24	2	0	2	4	32
Gesamt	42	2	2	15	24	85

Tab. 6 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 3.0.1

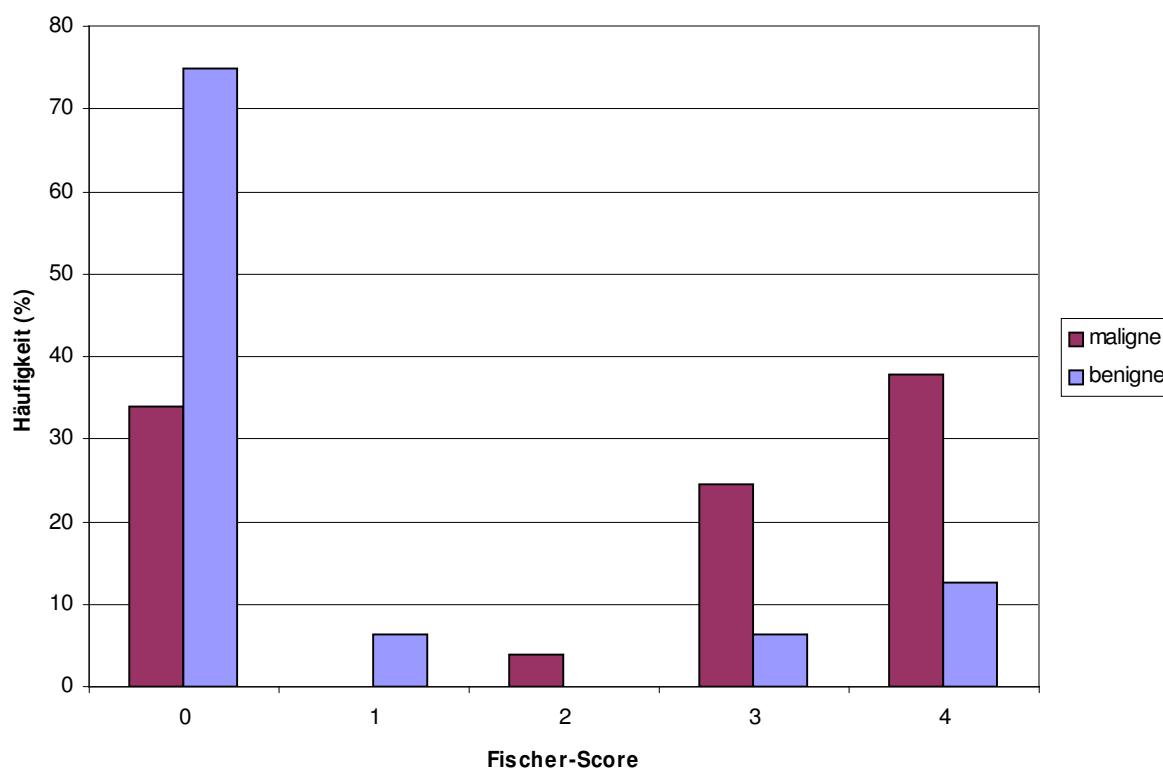


Abb. 26 Beziehung zwischen Fischer-Score und der Tumorhistologie in der Softwareversion 3.0.1

4.4.1.1 Maligne Läsionen

Von 53 in der dynamischen Analyse erkennbaren Malignomen war in 18 Fällen (34%) kein farbkodiertes Signal zu erhalten. 20 Fälle (37,7%) wurden mit einem initialen Anstieg von

> 100% farbkodiert, während weitere 14 Fälle (26,4%) mit einem initialen Anstieg von mindestens 50% erfasst wurden.

Eine Plateau-Phase wurde in 4 Fällen als auffälligste Kurve festgestellt. Ein Washout-Phänomen lag bei 30 Patientinnen vor.

4.4.1.2 Benigne Läsionen

Von 32 in der dynamischen Analyse erkennbaren benignen Läsionen zeigte die Softwareversion 3.0.1 für 24 Fälle (75%) kein eruierbares farbkodiertes Signal. 4 Patientinnen/ Herdläsionen (12,5%) wurden mit einem initialen Anstieg von > 100% erfasst, während weitere 4 Fälle (12,5%) mit einem initialen Anstieg von mindestens 50% farbkodiert wurden. Eine Plateau-Phase wurde in 1 Fall ermittelt als auffälligster Kurvenverlauf, während ein Washout-Phänomen in 5 Fällen vorlag.

4.4.2 Fischer-Score

Für die histologisch gesicherten malignen Fälle erwies die Kodierung nach Fischer et al. [34] folgende Ergebnisse: 18 Fälle (34,0%) mit 0 Punkten; keine Fälle (0%) mit 1 Punkt, 2 Fälle (3,8%) mit 2 Punkten, 13 Fälle (24,5%) mit 3 Punkten, 20 Fälle (37,7%) mit 4 Punkten.

Für die histologisch gesicherten benignen Läsionen bestand folgende Verteilung: 24 Fälle (75,0%) mit 0 Punkten, 2 Fälle (6,3%) mit 1 Punkt, keine Fälle (0%) mit 2 Punkten, 2 Fälle (6,3%) mit 3 Punkten, 4 Fälle (12,5%) mit 4 Punkten.

Die Verteilung unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant (Mann-Whitney-Testung mit asymptotischer Signifikanz von $p < 0,001$).

Die vergleichende Analyse beider Softwareversionen bestätigte einen statistisch signifikanten Unterschied mit einer höheren Genauigkeit der Softwareversion 4.0.1

4.4.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes

4.4.3.1 Maligne Läsionen

Histologisch gesicherte maligne Läsionen zeigten hinsichtlich des Gesamtvolumens eine dem lila Farbtyp entsprechende Dynamik im Mittel in 25,4% des Herdes. Im Mittel waren 1,9% eines malignen Herdes durch den blauen Kurventyp, 3,3% durch den gelben, 12,3% durch den grünen, 14,8 % durch den orangenen und 7,3% durch den roten Kurventyp bezeichnet, während im Mittel 35% eines malignen Herdes kein entsprechendes Enhancement zeigten.

Ein Washout-Phänomen zeigten im Mittel 22,1% eines malignen Herdes. Der als malignomtypischster Kurvenverlauf charakterisierte initiale KM-Affinität von > 100% mit nachfolgendem Washout-Phänomen wurde im Mittel bei 7,3% des Volumens eines malignen Herdes festgestellt.

4.4.3.2 Benigne Läsionen

Bei benignen Läsionen waren im Mittel 12,3% des Gesamtvolumens durch eine lila, 1,9% durch eine blaue, 0,8% durch eine gelbe, 2,5% durch eine grüne, 7,1% durch eine orangene und 2,7% durch eine rote Kontrastmittelkinetik bezeichnet, während 72,7% eines benignen Herdes eine nicht objektivierbare Kontrastmittelkinetik dokumentierten.

Ein Washout-Phänomen wiesen im Mittel 9,8% eines benignen Herdes auf. Der als malignomtypischster Kurvenverlauf charakterisierte initiale KM-Affinität von >100% mit nachfolgendem Washout-Phänomen wurde im Mittel bei 2,7% des Volumens eines benignen Herdes ermittelt.

Diese volumenbezogenen Kontrastmittelkinetiken unterschieden sich signifikant zwischen benignen und malignen Läsionen (ChiQuadrat nach Pearson $p < 0,001$, exakter Test nach Fischer $p < 0,001$).

4.4.4 Grading

Von den 7 Läsionen des Gratings 1 wurde in 2 Fällen eine rote Farbkodierung in mindestens 1% des Herdes detektiert (28,6%), während 6 der 18 Herde mit einem Grating 2 und 12 von 25 Herden mit einem Grating 3 diese Kurvencharakteristik in mindestens 1% des Herdes aufwiesen (33,3% bzw. 48,0%).

Der Anteil der malignomtypischsten Kurve („rot“) liegt bei einem Grating 3 im Mittel in 9,4% der Volumens vor, während er in 3,8% des Volumens beim Grating 1 vorliegt (5,2% Grating 2 und 11,4% Grating X).

4.5 Vergleich beider angewandter Softwareversionen

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Version 3.0.1 und der Version 4.0.1 im Bereich der grünen Kinetik ($p < 0,01$) sowie der Anteile eines Herdes ohne KM-Farbkodierung ($p < 0,001$) und der roten Kurvencharakteristik ($p < 0,05$). Eine insgesamt überzufällige Übereinstimmung wurde durch die Kappa-Analyse zwischen den Scorewerten

unter Verwendung der beiden Softwarevarianten ermittelt ($\kappa = 0,257$). Dennoch lies sich statistisch signifikant durch den Rand-Homogenitätstest belegen, dass unter Anwendung der Version 4.0.1 häufiger Scorewerte von 2 – 4 erreicht wurden, die bei der Version 3.0.1 ohne Scorevergabe (0 Punkte) verblieben.

5 Diskussion

5.1 Bildgebung bei Mammatumoren

Alle derzeit verwandten bildgebenden Modalitäten in der Mammadiagnostik besitzen ihre methodenspezifischen Limitationen. Während die Mammographie in der Beurteilung von dichtem Drüsengewebe limitiert ist und somit bei z.B. invasiv lobulären Tumoren durch eine eingeschränkte Sensitivität gerade auch großer Herdläsionen charakterisiert ist, wird die Anwendung des Ultraschalls durch den hohen Einfluss einer limitierten Inter-Observer Variabilität geprägt. Zudem ist der Ultraschall bei großvolumiger Brust mit verminderter Sensitivität behaftet und zeitaufwändig, seine Reliabilität insgesamt begrenzt [26, 99, 103].

Die MR-Mammographie mit KM-Applikation gilt als hochsensitives Verfahren in der Detektion maligner als auch benigner Läsionen. Hierbei ist im Gegensatz zur Mammographie und zum Ultraschall neben morphologischen Kriterien eine dynamische Analyse der einzelnen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen möglich. Diese dynamische Bewertung basiert bislang entweder auf der untersucherabhängigen deskriptiv-visuellen Analyse oder auf der semiautomatischen Analyse des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens mittels einer individuell platzierten Region of Interest (ROI). Mit der ROI-Positionierung ist die Empfehlung der Anwendung einer dreimaligen Messung der jeweils am deutlichsten KM aufnehmenden Areale des zu analysierenden Herdes verbunden [38, 52, 73]. Zu den Nachteilen der MRM gehören u. a. starke Untersucherabhängigkeit, hoher Zeitaufwand, Bewegungsartefakte und hohe Kosten.

Die Voraussetzung für den Nachweis von Tumoren ist eine pathologische Gefäßversorgung des Tumors. Durch den Nachweis dieser Tumorneoangiogenese stellt die MRM derzeit zur Detektion eines invasiven Karzinoms die sensitivste diagnostische Methode dar [26]. Beim nicht invasiven Karzinom ist das Anreicherungsverhalten aufgrund der nicht voll ausgebildeten Tumorneoangiogenese eher unspezifisch und das asymmetrische segmentale KM-Enhancement gilt hier als zuverlässigster Hinweis [35]. Die Spezifität der MRM variiert zwischen den verschiedenen Studien deutlich, je nach Einschlusskriterien und Fallzahlen sowie Untersuchungsprotokollen, wobei Werte zwischen 30 bis 97,2 % angegeben werden [15, 23, 33, 47, 61]. Ursächlich ist diesbezüglich eine hohe Untersucherabhängigkeit, da die MRM und deren Interpretation eine große diagnostische Erfahrung voraussetzen. Zudem

unterscheiden sich die technischen Voraussetzungen in den diversen Studien, was die unterschiedlichen Angaben zur Spezifität zusätzlich erklärt. Zeitlicher Abstand zwischen KM-Gabe und Messung, KM-Menge (0,1 mmol oder 0,2 mmol), Art und Lokalisation des venösen Zugangs sowie verschiedene Studienprotokolle können zu diskrepanten Ergebnissen führen [25]. Ein Nachteil der MRM ist die aufwendige und untersucherabhängige ROI-Setzung. Differenzialdiagnostische Probleme bereiten Fibroadenome, die oft eine malignomtypische KM-Aufnahme aufweisen. Weitere Einschränkung der Aussagekraft der MRM stellen intraduktale Karzinome, die selbst häufig noch keine Gefäße enthalten. Bei muzinösen und tubulären Karzinomen fehlt oft eine charakteristische KM-Anreicherung [25]. Die Spezifität bei der Interpretation der Brustläsionen wird unter Anwendung der neuen MRM-Zeichen des Mammakarzinoms deutlich verbessert [36, 68]. MRM Interpretation ist sehr Untersucherabhängig, CAD-Technik kann dynamische Auswertung vereinfachen, objektiver leisten und stellt quantitative Daten/ Lokalisationshinweise zur Verfügung.

5.2 CAD-Systeme und deren Limitationen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 85 histologisch gesicherte Fälle mit Hilfe von 2 Softwareversionen eines CAD-Systems analysiert. Dabei war der Datentransfer vom MR-Scanner über das verwandte PACS-System (ImageDevices) zur CAD-Workstation mit der initial verwendeten Softwareversion 3.0.1 problematisch. Es ist bei CAD-Systemen auf die einheitliche Benennung der jeweiligen Dynamiksequenzen zu achten. Darüber hinaus ist die Kompatibilität des vorliegenden PACS mit dem CAD-System entscheidend, um eine PACS-angebundene Analyse zu ermöglichen. Der Datentransfer über externe Datenträger (CD/ DVD/ MOD) ist problematisch, da das Archivieren der Daten nicht durchgängig verlustfrei möglich ist.

Mit der inzwischen verfügbaren Softwareversion (4.0.1) und der Weiterentwicklung der PACS-Systeme sind diese strukturellen Probleme zwischen PACS und CAD-System kaum noch evident. Mit verschiedenen PACS-Systemen bestehen inzwischen direkte Anbindungen, so dass keine Fehlanalysen durch Transferprobleme mehr auftreten.

In der vorliegenden Studie sollte die Anwendbarkeit einer automatischen Dynamikanalyse bei kontrastmittelaufnehmenden Herden im MRT analysiert werden. Dies bedingt den Ausschluss von im MRT nicht durch KM-Aufnahme charakterisierbaren Herden [110]. Es ist somit durch die Anwendung des verwandten CAD-Systems nicht möglich, maligne Läsionen mit einer

Kontrastmittelaufnahme von initial unter 50% zu detektieren; dies gilt jedoch als ausgesprochen selten [110].

5.3 Diagnostische Kriterien der Beurteilbarkeit

Neben den im sogenannten Fischer-Score zusammengefassten etablierten morphologischen Charakteristika sind weitere Zeichen für die Differenzierung benigner und maligner Läsionen veröffentlicht worden, die sich in ihrer diagnostischen Potenz teilweise erheblich unterscheiden. Die von der Jenaer Arbeitsgruppe unter Kaiser [68] evaluierten neuen morphologischen und dynamischen Zeichen in der MRM führen zu einer deutlichen Erhöhung der Spezifität bei der Interpretation der Brustläsionen. Das hyperintense Signal in der T2-Wichtung und Septierungen ohne KM-Enhancement sind hierbei als typische Zeichen benigner Läsionen beschrieben. Ein unifokales Ödem und das Hook-Zeichen weisen auf Malignität hin [68]. Das Hook-Zeichen wird als hakenförmiger Ausläufer des Herdes zum Musculus pectoralis definiert und in der T2-Wichtung beurteilt. MR-Zeichen wie das Blooming-Zeichen, das Root-Zeichen, das Hook-Zeichen, hypo-, bzw. hyperintensive Darstellung der vitalen Herdanteile im T2-gewichteten Bild, perifokales Ödem und ein benachbarter vergrößerter Lymphknoten können hilfreich bei der Differenzierung der benignen von den malignen Brustläsionen sein [68]. Die Studie von Fischer et al. [34] beweist, dass die Sensitivität und Spezifität der MRM in unklaren Fällen steigt, wenn die neuen MR-Zeichen in Verbindung mit dem Fischer-Score Anwendung finden.

In Studien von Kuhl et al. [54] und Helbig [40] wird die Nützlichkeit des Einsatzes der T2-Wichtung zur Charakterisierung von Brustläsionen belegt, der im Göttingen Score bislang nicht implementiert wurde. Die Wertigkeit dieser Zeichen wird unterschiedlich beurteilt. Die Signalintensität wird durch Fettanteil/ Flüssigkeit/ fibrotische Tumoranteile beeinflusst [54]. Das hyperintense Signal in der T2-Wichtung scheint hilfreich für die Detektion eines mucinösen Karzinoms zu sein, während die Mehrheit der malignen Mammaläsionen in Abhängigkeit vom Grading ein eher hypointenses Signal aufweist [68]. Hierbei ergibt sich jedoch die Schwierigkeit der Unterscheidung benigner Läsionen und des mucinösen Karzinoms bei alleiniger Betrachtung der T2-Wichtung. In der Studie von Dannert et al. [23] wurde keine ausreichende Steigerung der Spezifität und damit der diagnostischen Genauigkeit der MRM unter Verwendung einer T2-Wichtung erreicht. Morphologische Zeichen, wie die Homogenität, und die Randbeschaffenheit finden in absehbarer Zeit Berücksichtigung

hinsichtlich der Entwicklung der neuesten CAD-Generation (sind aber derzeit nicht verfügbar).

Durch das angewandte CAD-System lassen sich derzeit lediglich zwei im Fischer-Score implementierte dynamische Charakteristika computerbasiert automatisch erfassen, das initiale Kontrastmittelaufnahmeverhalten und die nachfolgende KM-Affinität. Mithin ist bei der Score-assoziierten Analyse des CAD-Ergebnisses nur eine Betrachtung dieser beiden Teilparameter möglich gewesen.

Basierend auf den bisherigen Veröffentlichungen sind diese kinetischen Eigenschaften der bösartigen und gutartigen Brusttumoren als sensitive Zeichen zu bewerten [47, 49, 103, 106].

Analog der Anwendung von CAD-Techniken in der Mammographie besteht die klinische Relevanz von MRM-CAD darin, charakteristische Herdläsionen zu analysieren und eine Malignomwahrscheinlichkeit möglichst exakt abzuschätzen, ohne dass unterschiedliche Untersuchungsbedingungen maßgeblich Einfluss nehmen. Das verfügbare evaluierte CAD-System ist ein erster Schritt in diese zukunftsweisende Richtung und soll so perspektivisch zu einer einheitlichen, reliablen, qualitativ hochwertigen CAD-Analyse führen. Eine vollständige Herdanalyse mit CAD ist derzeit noch nicht realisierbar, aber mit der Implementierung morphologischer Kriterien absehbar. Die CAD-Analyse morphologischer Kriterien ist für ein funktionstüchtiges Modell essentiell und ist auch bereits konkret in Arbeit. Ihr kommt eine umso größere Bedeutung zu, als dass wir zunehmend von der Kurvenanalyse abrücken und viel stärker als früher morphologische Aspekte berücksichtigen, was natürlich auf die drastisch verbesserte Ortsauflösung zurückzuführen ist.

Das in unserer Studie erzielte Ergebnis unter Anwendung der CADstream-Version 4.0.1 liegt mit einer Sensitivität von 75,5% und einer Spezifität von 65,6% unter dem Ergebnis, das mit dem ROI-basierten KM-Aufnahmeverhalten. In unserer Studie wurden nur kinetische Malignitätskriterien analysiert. Bei Verwendung sowohl der kinetischen als auch morphologischen Kriterien und Bewertung von T2-Sequenzen steigt die Aussagekraft bezüglich malignen und benignen Läsionen und können höhere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreicht werden [14, 34, 54, 68, 72]. In unserer Studie wurden 15 benigne Läsionen als maligne eingestuft (15 falsch positive Ergebnisse). 8 maligne Läsionen wurden als benigne klassifiziert (8 falsch negative Ergebnisse). Einer von den falsch negativen CIS-Fällen war schlecht differenziert. Einer von den falsch negativen Fällen invasiven Karzinoms war ein muzinöses Karzinom., dessen Detektion typisch schwer ist.

Die CAD-Analyse ermöglicht den Radiologen, die Brust zu überblicken und verdächtige Läsionen schnell zu detektieren ohne zeitaufwendige ROI-Platzierung. Ein weiterer Vorteil der Befundung mit der CAD-Analyse ist die Detektierung und Korrektur von Patientinnenbewegungen sowie eine optimierbare Befundungsqualität.

5.4 Ökonomische Aspekte

Individuell abgestimmte Diagnostik bedeutet nicht nur einen prognostischen Vorteil und eine Senkung der Mortalität für die Patientinnen, sondern auch eine Reduktion von Folgekosten einer entsprechenden Therapie [47]. Bei Anwendung der MRM im Fall einer bestehenden Indikation kann erwartet werden, dass die Entdeckungsrate des frühen, bzw. okkulten Mammakarzinoms steigt und somit eine adäquate Therapie zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen kann [34]. Die Studie von Schmitt et al. [90] beweist, dass die MRM trotz hoher Untersuchungskosten Einsparungsmöglichkeiten bei der Diagnose und Behandlung suspekter Mammaläsionen offeriert, weil unnötige Operationen vermieden werden können. CAD-Systeme sind in Lage, wichtige zusätzliche Informationen zu liefern und somit die diagnostische Aussagefähigkeit der MRM zu verbessern. Auf diese Weise können Kosten einer unnötigen Biopsie oder auch einer Zweitoperation bei einem okkulten Karzinom eingespart werden. Die Früherkennung trägt auch zur Steigerung der Anzahl brusterhaltender Operationen bei.

Bei Verwendung eines MRM-CAD-Systems kann eine relevante Reduktion des Zeitaufwandes auf 5 Minuten sowie eine wesentliche Kostenreduktion erreicht werden [97, 99]. Mit Hilfe der CAD-Technik gelingt schneller und präziser die Größe und Lage des Mammakarzinoms zu bestimmen und somit die Behandlung der Patientinnen zu optimieren [100]. Die Zeitersparnis betrug durchschnittlich 7 Minuten pro CAD-Analyse einer Untersuchung [100].

Die Detektion kleiner maligner Läsionen bei relevanten Bewegungsartefakten erfordert mitunter die automatische Bewegungskorrektur, die die CAD-Anwendung vorhält.

5.5 Computerassistierte Detektionssysteme

CAD-Systeme wurden aus unterschiedlicher Intention entwickelt. Während die ursprüngliche Zielstellung in einer computerbasierten Diagnosestellung lag, sind aktuelle Systeme eher

fokussiert auf die automatische Detektion von Läsionen im Sinne einer additiven Zweitbefundung.

Die verfügbaren CAD-Systeme der Firmen Confirma und Invivo nutzen die vorhandenen kinetischen Daten und berechnen jeweils das initiale KM-Aufnahmeverhalten und die nachfolgende Kontrastmittelkinetik einer Läsion. Dieses Verfahren macht sich dabei die Empfehlungen der dynamischen MR-Analyse über die Platzierung einer ROI und eine nachfolgende dynamische Analyse zunutze, wie bereits in den 80er Jahren u.a. von Kaiser [47] empfohlen. Im Unterschied zur ROI-basierten Auswertung beinhaltet die CAD-Technik eine wesentlich höhere Reliabilität aufgrund der automatischen Vorgehensweise. Diese untersucherabhängige Verfahrensweise führt zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, zumal für jeden individuellen Pixel eines Herdes eine separate Analyse erfolgt.

Es besteht weiterhin keine vollständige Übereinstimmung bezüglich der Technik, die in der MR-Mammographie verwendet wird sowie bezüglich der Kontrastmittelmenge und der Interpretation der Untersuchungen [33, 43, 48, 55, 62, 66, 88, 98]. Das verwandte CAD-System nutzt das Bildmaterial 1 Minute, 2 Minuten und 7 Minuten nach Kontrastmittelapplikation. Da mitunter verschiedene dynamische Protokolle international genutzt werden, können die vorliegenden Ergebnisse nicht auf andere Studien mit differierendem Protokoll übertragen werden.

Dies muss als Nachteil des verwandten Systems benannt werden, da u. a. ein vergleichbares CAD-Produkt der Firma CADSciences diese Abhängigkeit vom jeweiligen Untersuchungsmodus nicht aufweist. Im Gegensatz zum verwandten System wird in der Technologie von CADSciences die Permeabilität und das Extrazellulärvolumen unter Verwendung des sogenannten „Toft models“ genutzt [67, 101] und aus der Relation dieser beiden Parameter die farbkodierten Signale generiert [19]. Bislang sind in der Literatur keine vergleichenden Studien zu unterschiedlichen Studienprotokollen veröffentlicht worden, die einen möglichen Einfluss auf die CAD-Analyse dokumentieren. Aus theoretischen Erwägungen ist jedoch eine Abhängigkeit insbesondere von der Zahl der T1-gewichteten Messungen nach Kontrastmittelapplikation zu erwarten. Inwieweit die neu eingeführten 3 Tesla-Systeme eine erweiterte Analyse von Brustläsionen ermöglichen, ist derzeit noch nicht geklärt [53]. Die Studie von Kuhl et al. [53] belegt, dass die 3T-MRM die Beurteilung morphologischer Eigenschaften mittels räumlich hoch aufgelöster dynamischer Sequenzen verbessert. Die verwandte Feldstärke von 1,5 Tesla ist jedoch die mit Abstand häufigste derzeit diagnostisch angewandte Technik und entspricht den deutschen Leitlinien. Den

allgemein formulierten Leitlinien der MR-Mammographie wurde in der vorliegenden Studie entsprochen, bei allen Patienten wurde ein identisches Studienprotokoll befolgt [2].

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass der Anteil benigner Läsionen, die eine malignomtypische Kurve in einem Teil der Läsion besitzen, höher ist, als dies aus bisherigen Studien bekannt war [47, 55].

Dennoch ist der Kurventyp mit raschem initialen KM-Aufnahmeverhalten und nachfolgendem Intensitätsverlust von über 10% signifikant häufiger bei malignen Läsionen nachweisbar.

Die gegenwärtig verfügbaren CAD-Systeme sind erheblich limitiert bezüglich weiterer diagnostisch relevanter Kriterien. So kann aus der Farbkodierung unter Umständen auf das Vorhandensein eines sogenannten „ring enhancements“ geschlossen werden, andere kinetische Zeichen, wie das Blooming oder das zentrifugale KM-Enhancement sind aus der CAD-Analyse nicht eruierbar. Durch die Farbkodierung sind zentrale Nekrosen und fibrodysplastische Vitalitätsverluste insbesondere von G3-Tumoren visualisierbar.

Die wenigen charakteristischen Zeichen eines Carcinoma in situ (DCIS-/ LCIS-Tumors) der Brust (u.a. die segmental orientierte, einseitig asymmetrische in der Regel unspezifische KM-Aufnahme) können in der vorliegenden Fassung des CAD-Systems nicht konsistent erfasst werden.

Außer der Volumenkalkulation ist derzeit keine morphologische Eigenschaft abzuleiten. Da sich die Volumenkalkulation einer Läsion bei der vorliegenden CAD-Version an einer zusammenhängenden Kontrastmittelaufnahme orientiert, ist eine Fehlkalkulation bei stark nekrotischen Läsionen ebenso zu erwarten wie bei multifokalen Malignomen.

Zwar offeriert das System eine 2D-basierte Bewegungskorrektur, die in der Regel stattfindenden 3D-Bewegungsartefakte sind hiermit jedoch nicht ausreichend korrigierbar.

Zur Zeit ist die CAD-Technik für die MRM auf die reliable Erfassung der KM-Kinetik fokussiert. Keinesfalls kann durch die CAD-Anwendung die Analyse der Originaldaten ersetzt werden.

Eine der Indikationen für die MRM ist eine Therapiekontrolle unter bzw. nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie. Die Studie von DeMartini et al. [27] analysiert Veränderungen des KM-Enhancements hinsichtlich des Mammakarzinoms vor und nach der Chemotherapie unter Anwendung eines CAD-Systems (Confirma, Inc. Kirkland, WA) sowie die Korrelation

der Tumorgroße zwischen der CAD-Analyse, der vom Radiologen gemessenen Größe und der wirklichen histopathologisch bestimmten Tumorgroße. Die Autoren berichten über eine mittels CAD-Systemen sicher objektivierbare Größen- und Vitalitätsabnahme der Malignome nach Chemotherapie. CAD-basierte Analysen des KM-Enhancements können aber falsch negative Ergebnisse für einen Resttumor nach Chemotherapie ergeben, da Herde mit einer KM-Aufnahme unter 50% verursacht durch einen therapeutisch bedingten Vitalitätsverlust nicht mehr detektiert werden können. Bei CAD-basierter Kalkulation stimmt die Tumorgroße vor und nach der Chemotherapie mit der von den Radiologen gemessenen Tumorgroße nicht überein. Die durch das CAD-System bestimmte Größe des Resttumors korreliert weniger eng mit der histopathologisch bestimmten Tumorgroße als die vom Radiologen ermittelten Werte [27]. Als Ursache fungiert in manchen Fällen, dass das CAD-System das zusätzlich anreichernde Gewebe unmittelbar neben dem Tumor in die Tumorgroße einschließt, woraus eine Überschätzung der Tumorgroße resultiert. Ursächlich für diese Fehlkalkulation ist u.a. die Funktion des CAD-Algorithmus, welcher „verbundene“ Pixel mit einem signifikanten KM-Enhancement kennzeichnet und berücksichtigt. Andererseits werden nicht bzw. nicht mehr kontrastmittelaufnehmende Anteile in der Volumenkalkulation nicht einbezogen. In der zitierten Studie wurden große, lokal fortgeschrittene Mammakarzinome untersucht, wobei viele ein nicht mehr herdtypisches KM-Enhancement aufwiesen. Die Unterschätzung der Tumorgroße durch das CAD-System könnte möglicherweise durch das Einsetzen einer niedrigeren Schwelle des KM-Enhancements vermieden werden.

Setti et al. [97] sehen in der weiteren Software-Entwicklung unter Verwendung neuronaler Netzwerke eine Möglichkeit, zukünftig einen größeren Prozentsatz falsch positiver ROIs zu eliminieren und zeitsparende Analysen durchzuführen.

In der Studie von Vilanova et al. [100] wurden mit Hilfe eines CAD-Systems zusätzliche Läsionen entdeckt, so dass die Behandlungsweise bei 10 von 36 untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom geändert werden musste (Ablatio statt einer BET). Das CAD-System in Verbindung mit den MR-Daten erlaubte den Radiologen die Größe der Mammakarzinome genauer zu definieren. In 83% war die Qualität der mittels CAD-System bearbeiteten Bilder besser als die Qualität der originalen MRM-Bilder (i.e. durch Bewegungskorrektur). Die Anwendung einer farbkodierten Software für Signalintensitäts-Kurven führte in der Studie von Pediconi et al. [76] zu einer schnelleren und einfacheren Detektion und Charakterisierung der Brustläsionen. In dieser Studie wurden sowohl maligne als auch benigne Brustläsionen bei 100% Sensitivität entdeckt. Deren Beurteilung korrelierte gut mit der histopathologischen

Bestimmung der Dignität. Zwischen der Analyse mittels der neuen CAD-Software und der Standardanalyse der MRM gab es jedoch keine Differenz hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität sowie der Genauigkeit.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die automatisierte Analyse der MR-Mammographien mittels der Softwareversionen 4.0.1 und 3.0.1 in der Lage ist, Tumoren der Brust zu detektieren und zu differenzieren. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionen mit initialer KM-Aufnahme von $> 100\%$ und nachfolgendem Washout-Phänomen zwischen dem Grading 3 und 1 sowie zwischen dem Grading 2 und 3 (hier allerdings nur bei $p < 0,1$) nur in der Version 4.0.1 nachweisen. Irrelevante Bewegungsartefakte traten in 59 Fällen (69, 4%). 26 Fälle (30,6%) wiesen keine Bewegungsartefakte auf. Bisher gültige Aussagen bezüglich des Dynamikverhaltens maligner Herdläsionen sind auch gültig, wenn statt eines kleinen Tumoranteils (ROI-basiert) eine Analyse des gesamten Tumors mittels CAD-Technik erfolgt. Es bestehen Unterschiede hinsichtlich der Auswertung zwischen der beiden derzeit verfügbaren Softwareversionen 3.0.1 und 4.0.1.

5.6 Ausblick

Da mit der CAD-Anwendung erstmals für alle Pixel einer Läsion eine separate Kontrastmittelkinetik der Läsion verfügbar ist, wird somit ein Überblick der Kontrastmittelaufnahme des gesamten Herdes ermöglicht. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass die prozentuale Verteilung der verschiedenen dynamischen Kurven innerhalb der Läsion im Zusammenhang steht mit dem histologisch gesicherten Grading der Malignome. Weiterführende Studien müssen klären, ob aus dem Verteilungsmuster der Vaskularisation direkt auf das Grading geschlossen werden kann.

Im Gegensatz zum verwandten System Confirma basiert die Detektion des CAD-Systems von CADSciences auf der Bestimmung der Permeabilität sowie des extrazellulären Volumens und dem Zusammenspiel beider Parameter. Die fTP (Full Time Point Analyse) nutzt physiologische Unterschiede im Extrazellulär-Raum und der Gefäß-Permeabilität einzelner Gewebsentitäten. Gesundes Brustdrüsengewebe sowie benigne Tumoren besitzen eine geringe Permeabilität der Kapillaren und einen großen Extrazellulär-Raum. Ein Mammakarzinom hingegen weist eine große Permeabilität und einen kleinen Extrazellulär-Raum auf [25]. Die pharmakokinetische Analyse erfolgt durch Anwendung eines modifizierten 4-Kompartment-

Modells, welches bei der Analyse der KM-Dynamik die Diffusion vom Blut ins Gewebe und die Ausscheidung durch die Nieren berücksichtigt [19]. Inwieweit diese tiefergehende Analyse der Herdläsionen zusätzliche klinisch verwertbare Informationen bringt, die für die nicht invasive Bestimmung des Tumorstadiums, des Gradings und seines Hormonrezeptorstatus genutzt werden können, bleibt abzuwarten.

Derzeitige Entwicklungen in der Therapie von Mammakarzinomen auf minimal-invasiver, teils immunologischer Grundlage lassen ein bildgebungsbasiertes Staging und Grading von Mammatumoren an Bedeutung gewinnen verglichen mit der bislang als Goldstandard durchgeführten operativen Bestimmung des Differenzierungsgrades und des Tumorstadiums. Derzeit ergibt sich jedoch noch keine ausreichende diagnostische Sicherheit, welche die histopathologische Tumorcharakterisierung ersetzt. Möglicherweise gelingt dies durch die Implementierung weiterer MR-Zeichen, welche auch zu einer Erhöhung der Spezifität der MRM führt. Erste entsprechende Weiterentwicklungen beinhalten die Integration der im Fischer-Score eingebundenen morphologischen Zeichen (Softwareversion 5.0 derzeit in der Entwicklung durch Confirma).

Die Beurteilung der axillären Lymphknoten spielt generell eine wichtige Rolle, da der Lymphknotenstatus die Überlebensprognose wesentlich mitbestimmt. Die Studie von Malich et al. [69] belegt, dass das CAD-System eine Unterscheidung zwischen metastasierten und nicht metastasierten Lymphknoten prinzipiell ermöglicht. Sollten sich die initialen Ergebnisse bestätigen, wäre mittels CAD-Technik die Bestimmung des Lymphknotenstatus diagnostisch möglich, so dass sich die klinische Relevanz von CAD deutlich erhöhen würde.

Bei operablem Primärtumor und fehlendem Lymphknotenbefall ist derzeit der Therapiestandard die BET sowie Entfernung der axillären Lymphknoten gefolgt von einer perkutanen Strahlentherapie. Im Fall eines operablen Primärtumors und bei vorliegendem Lymphknotenbefall schließt sich eine Chemo- und Strahlentherapie nach der Operation an. Eine Patientin mit inoperablem Primärtumor unabhängig vom Lymphknotenstatus bekommt zunächst eine Chemotherapie und dann wird ggf. eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt. Nach der Operation erfolgt eine weitere Chemotherapie und ggf. eine Hormonmodulation oder eine Immuntherapie. Beim Vorhandensein von Fernmetastasen erfolgt die Therapieentscheidung nach der Bewertung von Prognosekriterien [44]. Auf die Operationsstrategie hat das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Lymphknotenmetastasen einen großen Einfluss. Korrekte Ermittlung des Nodalstatus ermöglicht eine deutliche Reduktion der operativen Radikalität. Derzeit sollte die komplette Axilladisektion nur bei

positivem Nodalstatus durchgeführt werden. Im Rahmen der operativen Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Unter Anwendung des CADstream-Systems ist es möglich anhand der Analyse der dynamischen Kurvenspitze und des KM-Enhancement des Lymphknotens metastasierte und nicht-metastasierte Lymphknoten zu differenzieren [69].

5.7 Einfluss/ Vergleich der verwandten Softwareversionen

In beiden Softwareversionen (3.0.1 und 4.0.1) unterschied sich die Farbkodierung (Anteil der jeweiligen dynamischen Kurvenverläufe) zwischen den benignen und malignen Läsionen signifikant (Mann-Whitney-Testung asymptotische Signifikanz von $p < 0,001$). In der vergleichenden Analyse beider Softwareversionen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer höheren Genauigkeit der Software 4.0.1 gefunden.

Ein Unterschied in der KM-Aufnahme in Abhängigkeit vom Tumorgrading ließ sich nur bei der Softwareversion 4.0.1 bei einer initialen KM-Affinität von $> 100\%$ mit nachfolgendem Washout-Phänomen zwischen den Grading-Stufen 1 und 3 sowie 2 und 3 ($p < 0,1$) nachweisen.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen der Version 3.0.1 und der Version 4.0.1 bei einer initialen KM-Aufnahme von 50 bis 100% mit nachfolgender Plateau-Phase (analog zu 2 Punkten im Fischer-Score) und bei einer initialen KM-Anreicherung von $> 100\%$ mit nachfolgendem Washout-Phänomen (analog zu 4 Punkten im Fischer-Score). Die Softwareversion 3.0.1 korreliert im Vergleich zur Version 4.0.1 jedoch schlechter mit dem histopathologischen Befund.

Zusammenfassend ergeben sich unter Berücksichtigung der bekannten und o.g. Limitationen der derzeit verfügbaren CAD-Systeme folgende Optionen einer Anwendung:

- reliable Erfassung der KM-Kinetik des Gesamtherdes sowie von Teilen des Gesamtherdes
- zuverlässige Bestimmung der verschiedenen Kurventypen
- nach derzeitigem Stand ist eine Abschätzung des Tumolvolumens in der Regel möglich, somit gelingt nahezu konstant eine korrekte Tumorstadieneinteilung
- bessere Detektion kontrastmittelaufnehmender Herde bei erheblichen Bewegungsartefakten

- der nachgewiesene signifikante Zusammenhang des Gratings und des Vaskularisationsmusters der Läsion kann unter Umständen bereits vor Biopsie einen Rückschluss auf das Grading der Läsion ermöglichen
- Realisierung einer kontrollierenden Zweitbefundung durch die CAD-Technik analog den Anwendungen von CAD-Systemen in der Mammographie.

Derzeit nicht angewandt werden kann das CAD-System:

- zum Ausschluss eines DCIS
- zur alleinigen Differentialdiagnose kontrastmittelaufnehmender Herde.

6 Literaturverzeichnis

1. Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W (2002)
Der Stellenwert von CAD-Systemen.
Radiologe 42: 270 – 274
2. American College of Radiology (2003)
Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).
American College of Radiology, Reston, VA
3. Bani MR, Wenkel E, Dimmler A et al. (2007)
Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust.
Frauenheilkunde up2date 2: 129-145
4. Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C (1991)
Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age.
Radiology 180: 831-835.
5. Bauer M, Madjar H (2000)
Mammographie.
Radiologe 40: 1114-1123
6. Beckmann MW, Lux MP (2004)
Hereditäres Mammakarzinom. Prädiktive Diagnostik und preventive Maßnahmen.
Onkologie 10: 20-28
7. Bertz J, Hentschel S, Stabenow R et al. (2006)
Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends.
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. in
Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe
Saarbrücken
8. Bick U (1996)
Computerassistierte Diagnose in der Screeningmammographie.
Radiologe 36: 72-80

9. Bick U (2000)
Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 172: 415-428
10. Bird RE, Wallace TW, Yanaskas BC (1992)
Analysis of cancers missed at screening mammography.
Radiology 184: 613-617
11. Birrenbach S (2003)
Die diagnostische Aussagekraft bildgebender Verfahren in den ersten zwölf Monaten nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms.
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
12. Bjurstam N (1994)
Early carcinoma: the great mimick.
Nicer Breast Imaging Course der Scandinavian Society of Mammography 8: 24-26
13. Bock K, Hadji P, Duda VF, Jackisch C, Wagner U (2005)
Drüsenkörperdichte und Mammakarzinomrisiko unter HRT.
Zentralbl Gynäkol 127: 217-221
14. Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Obrist P, Dünser M (1997)
Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund.
Radiologe 37: 702-709
15. Buchberger W, Kapferer M, Stöger A, Chemelli A, Judmaier W, Felber S (1995)
Dignitätsbeurteilung fokaler Mammaläsionen: Prospektiver Vergleich von Mammographie, Sonographie und dynamischer MRT.
Radiologe 35 (Suppl.): 86
16. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M (2002)
Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen.
Radiologe 42: 25-32
17. Bundesärztekammer (1995)
Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik.
Dtsch Ärzteblatt 92: C 1515-1527

18. Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen (1997)
Richtlinien über Kriterien zur Qualitätsbeurteilung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V in der Fassung vom 17.06.1992, zuletzt geändert am 17.12.1996.
Dtsch Ärzteblatt 94: 779-787.
19. CADSciences (3TP Imaging Sciences, White Plains, NY USA)
Imaging, Diagnosis, Confidence
20. CADstream™ (Confirma Inc., Kirkland, WA USA)
Reference Guide 2005
21. Cilotti A, Bagnolesi P, Moretti M et al. (1997)
Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound as a first – or
secondline diagnostic tool in non-palpable lesions of the breast.
Eur J Radiol 7: 1240-1244
22. Confirma interne Dokumentation
Customer Release Notes: CADstream 4.0.1
23. Dannert S, Krück W, Schick F, Claussen CD, Müller-Schimpfle M (2001)
MR-tomographische Charakterisierung suspekter Mammabefunde mittels
suszeptibilitätsgewichteter T2*-Sequenzen.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 173: 38-43
24. Davis PL, McCarty KS (1997)
Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric,
residual, and recurrent.
Eur Radiol 7 (Suppl.) 5: 289-298
25. Delorme S (2004)
Mammakarzinom. Sonographie und Magnetresonanztomographie.
Radiologe 44: 621-639
26. Delorme S (2001)
Mammasonographie und Magnetresonanz-Mammographie als ergänzende Methoden
im Mammographiescreening.
Radiologe 4: 371-378

27. DeMartini WB, Lehman CD, Peacock S, Russell MT (2005)
Computer-aided detection applied to breast MRI: assessment of CAD-generated enhancement and tumor sizes in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy.
Acad Radiol 12 (7): 806-14
28. De Waal JC, Prechtel K, Weitz J, Stanfer F, Pankratz-Hauer M, Nerlich A (2006)
Möglichkeit und Grenzen der Mammadiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der perkutanen Stanzbiopsie.
Ultraschall Med 27: 456-461
29. Duda VF, Schulz-Wendtland R (2004)
Mammadiagnostik, 1. Aufl.
Springer, Berlin
30. Duffy SW, Gabe R (2005)
What should the detection rates of cancers be in breast screening programmes?
Br J Cancer 92: 597-600
31. Fersis N (2003)
Operative Therapie des Ductalen Carcinoma in situ. Möglichkeiten und Grenzen.
Onkologie 26 (Suppl. 2): 1-95
32. Fischer U (2000)
Lehratlas der MR-Mammographie, 1. Aufl.
Thieme, Stuttgart, New York
33. Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Viehweg I, Grabbe E (1993)
Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 158 (4): 287-292
34. Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999)
Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach.
Radiology 213 (3): 881-888

35. Fischer U, Westerhof JP, Vosshenrich R, von Heyden D, Oestmann JW, Grabbe E (1995)
Das präinvasive duktales Mammakarzinom in der MR Mammographie.
Radiologe 35 (Suppl.): 87
36. Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser WA (2005)
Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study.
Invest Radiol 40 (7): 430-435
37. Goscin CP, Berman CG, Clark RA (2001)
Magnetic resonance imaging of the breast.
Cancer Control 8 (5): 399-406
38. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE et al. (1994)
Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography.
J Magn Reson Imaging 4 (3): 477-480
39. Gualdi GF, Casciani E, Giuntini T, D'Amico D, Polletini E (2000)
Imaging of the breast tissue.
Clin Ter 151 (4): 269-278
40. Helbich TH (2000)
Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast.
Eur J Radiol 34: 208-219
41. Hermann KP, Funke M, Grabbe E (2002)
Physikalisch-technische Aspekte der digitalen Mammographie.
Radiologe 4: 256-260
42. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (2003)
Bildgebende Mammadiagnostik, 2. Aufl.
Thieme, Stuttgart, New York
43. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C (1997)
Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions.
Eur J Radiol 24: 94-108

44. Hoyme UB (2007)
Mammakarzinom. Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge. Konsensuskonzept der Arbeitsgruppe „Mammakarzinom“ am zertifizierten HELIOS-Brustzentrum Erfurt. 7. überarbeitete Auflage mit Datenerfassung des Klinischen Krebsregisters Erfurt.
45. Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Kopans DB (1993)
Imaging of the radiographically dense breast.
Radiology 188: 297-301
46. Jung H (1998)
Mammographie und Strahlenrisiko.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 169 (4): 336-343
47. Kaiser WA (1993)
MR-Mammographie
Radiologe 33: 292-299
48. Kaiser WA, Zeitler E (1989)
MR imaging of the breast. Fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations.
Radiology 170: 681-686
49. Knopp MV, Himmelhan N, Radeleff J et al. (2002)
Methodenvergleich zur Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung am Beispiel der dynamischen MR-Mammographie.
Radiologe 42: 280-290
50. Kopans DB (1993)
Mammography screening for breast cancer.
Cancer 72: 1809
51. Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W et al. (2004)
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine nationale S3-Leitlinie.
Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Juni 2004

52. Kuhl CK, Bieling HB, Lutterbey G et al. (1996)
Standardisierung und Beschleunigung der quantitativen Analyse dynamischer MR-Mammographien durch Parameterbilder und automatisierte ROI-Definition.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah 164: 475-482
53. Kuhl C, Gieseke J, von Falkenhausen M et al. (2004)
MR-Mammographie (MRM) am Hochfeld-System (3,0 T): Sequenzentwicklung und klinische Evaluierung im Vergleich zur 1,5 T-MRM.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah 176: S41-S401
54. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH (1999)
Do T2 weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI?
J Magn Reson Imaging 9: 187-196
55. Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S et al. (1999)
Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?
Radiology 211: 101-110
56. Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH (2002)
MR-Imaging – guided large – core (14-Gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR Imaging alone.
Radiology 220 (1): 31-39
57. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC et al. (2000)
Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.
Radiology 215: 267-279
58. Kurz K, Hanstein B, Mödder U, Bender H (2006)
MRT in der Mammadiagnostik. Stellenwert aus gynäkologischer und radiologischer Sicht.
Gynäkologe 39: 524-532

59. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK et al. (2007)
MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer.
New Eng J of Med 356: 1295-1303
60. Lernevall A (2000)
Imaging of axillary lymph nodes.
Acta Oncol 39 (3): 277-281
61. Liersch T, Langer C, Fischer U et al. (2002)
Präoperative Magnet-Resonanz-Mammographie (MRM) beim Mammakarzinom:
Überflüssiger Luxus oder relevante Einflussgröße auf die Operationsstrategie?
Viszeralchirurgie 37: 106-115
62. Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kacel G, Garzoli E, Krestin GP (1998)
Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by
combined quantitative and qualitative analysis.
Br J Radiol 71: 501-509
63. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN (1995)
Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established
risk factors.
J Natl Cancer Inst 87: 1681-1685
64. Madjar H (1999)
Kursbuch Mammasonographie
Thieme, Stuttgart, New York
65. Madjar B, Rickard M, Jellins J, Otto R (1998)
On behalf of the IBUS International Faculty: IBUS guidelines for the ultrasonic
examination of the breast.
Eur J Ultrasound 9: 99-102.
66. Mahfouz AE, Sherif H, Saad A et al. (2001)
Gadolinium-enhanced MR angiography of the breast: is breast cancer associated with
ipsilateral higher vascularity?
Eur Radiol 11: 965-969

67. Malich A, Feger J, Gorna R, Kott A (2007)
Analysis of permeability of breast lesions using CAD in breast-MRI. A new diagnostic feature for discrimination of breast lesions?
European Congress of Radiology (Suppl. 1) 17:224
68. Malich A, Fischer DR, Wurdinger S et al. (2005)
Potential MRI interpretation model: differentiation of benign and malignant breast masses.
Amer J Roentgenol 185 (4): 964-970
69. Malich A, Gorna R, Beier A, Schnor S (2006)
Computer assisted diagnosis of axillary lymph nodes during breast MRI: Does it offer the opportunity to discriminate malignant from benign nodes.
92nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America
Radiology (Suppl.) 241: 649
70. Meyer J, Timothy J, Stomper P, Sonnenfield M (1990)
Biopsy of occult breast lesions: analysis of 1261 abnormalities.
J Amer Med Ass 263: 2341
71. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Claussen CD (1997)
Einfluß von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie.
Radiologe 37: 718-725
72. Mussurakis S, Buckley DL, Drew PJ et al. (1997)
Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours.
Clin. Radiol. 52: 516-526
73. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A (1997)
Dynamic MRI of invasive breast cancer: assesment of three region of interest analysis methods.
J Comp Ass Tommog 21 (3): 431-438
74. Orel SG, Schnall MD (2001)
MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer.
Radiology 220: 13-30

75. Pediconi F, Catalano C, Roselli A et al. (2007)
Contrast-enhanced MR Mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions.
Radiology 243: 670-680
76. Pediconi F, Catalano C, Venditti F et al. (2005)
Color-coded automated signal intensity curves for detection and characterization of breast lesions: preliminary evaluation of a new software package for integrated magnetic resonance-based breast imaging.
Invest Radiol 40 (7): 448-457
77. Pfleiderer A, Breckwold M, Martius G (2000)
Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Aufl.
Thieme, Stuttgart, New York
78. Pfleiderer OR, Marx C, Malich A, Camara O, Kaiser WA (2005)
Ultraschallgestützte Kryotherapie von Mammakarzinomen.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr (Suppl. 136) 177: S41-S376
79. Planche K, Vinnicombe S (2004)
Breast imaging in the new era.
Cancer Imaging 4 (2): 39-50
80. Rademaker G (2002)
Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der Magnetresonanz-Tomographie bei medizinischen Thermotherapien mit fokussiertem Ultraschall oder Laser.
Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
81. Reiser M, Grabbe E (2002)
Digitale Mammographie.
Radiologe 4: 255
82. Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2004)
Radiologie, 1. Aufl.
Thieme, Stuttgart

83. Reuther G, Hoffmann R, Bier B (1993)
Digitale Vergrößerungsmammographie. Eine neue Technik zur verbesserten Abbildung von Mikrokalzifikationen in der Mammadiagnostik.
Radiologe 33: 260-266
84. Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U et al. (2001)
Validity of radiological examinations of patients with breast cancer in different age groups in a population based study.
Breast 10 (1): 78-81
85. Säbel M, Aichinger H (1996)
Recent developments in breast imaging.
Phys Med Biol 41:315-368
86. Saleh A, Kurz KD, Mödder U (2005)
BI-Rads update: Mammographie, Brustultraschall und Kernspinmammographie.
Radiologie update 4: 285-312
87. Sauer G, Schneiderhan-Marra N, Kurzeder C et al. (2007)
Molekulares Staging und Vorhersage von Therapieansprechen beim Mammakarzinom.
Gynäkologe 40: 424-430
88. Schedel H, Öllinger H, Kohlschein P et al. (2002)
Magnetic Resonance Female Breast Imaging (MRFBI)-Evaluation of the changes in signal intensity over time pre- and post- administration of 0,2 mmol/ kg Gd-DTPA.
Zentralbl Gynäkol 124: 104-110
89. Scherr M (2004)
Vergleich der dynamischen MR-Mammographie mit der Sestamibi-Mammaszintigraphie bei mammographisch unklaren Mammaläsionen.
Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München
90. Schmitt KP, Boehm T, Fleck M, Kaiser WA (2002)
Kosten-Wirksamkeit-Analyse der präoperativen MR-Mammographie bei suspekten Mammaläsionen.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 173: 898-901

91. Schnall MD (2001)
Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer.
Breast Cancer Res 3: 17-21
92. Schreer I, Eidtmann H (1998)
Früherkennung und Prognosefaktoren beim Mammakarzinom.
Onkologie 4: 902-913
93. Schulz KD, Kreienberg R, Fischer R, Albert US (2003)
Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.
Radiologie 6: 495-502
94. Schulz-Wendtland R (2003)
Digitale Mammographie: Aktueller Stand
Onkologie 26 (Suppl. 2): 1-95
95. Schulz-Wendtland R, Becker N, Bock K, Anders K, Bautz W (2007)
Mammographiescreening.
Radiologie 47: 359-370
96. Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Bautz W (2005)
Digitale Mammographie. Klinische Ergebnisse.
Radiologie 3: 255-263
97. Setti E, Trecate G, Ferrari M, Mainardi L, Musumeci R (2001)
Breast magnetic resonance imaging: a computer-based analysis of enhancement curves.
J Digit Imaging 14 (Suppl. 1): 226-228
98. Sherif H, Mahfouz AE, Öllinger H et al. (1997)
Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast.
Radiology 205: 209-213
99. Sittek H, Wieser A, Kessler M et al. (2005)
Sonographisch gesteuerte minimalinvasive Biopsie unklarer Mammaläsionen
Radiologie 3: 269-277

100. Sperry K (2005)
CAD System Makes Breast MRI More Effective, Efficient.
American Roentgen Ray Society.
www.arrs.org
101. Tofts PS, Kermode AG (1991)
Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging.
J Mag Res 17: 357-367
102. Untch M, Sittrek H, Bauernfeind I, Reiser M, Hepp H (2004)
Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the art 2004, 4. Aufl.
Zuckschwerdt Verlag, München
103. Viehweg P (2006)
Einsatz der Kontrastmittel-MRT der Mamma bei diagnostischen Problemfällen.
Radiologie up2date 1: 33-44
104. Wald NJ, Murphy P, Major P et al. (1995)
UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening.
105. Warner E, Plewes DB, Shumak RS et al. (2001)
Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer.
J Clin Oncol 19: 3524-3531.
106. Williams TC, DeMartini WB, Partridge SC, Peacock S, Lehman CD (2007)
Breast MR Imaging: Computer-aided Evaluation Program for discriminating benign from malignant lesions.
Radiology 244: 94-103
107. Winsberg F, Elkin M, Macy J, Bordaz V, Weymouth W (1967)
Detection of radiographic abnormalities in mammography by means of optical Scanning and Computer Analysis.
Radiology 89: 211-216

108. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH (2005)
TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/ pTNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
109. Wooster R, Weber BL (2003)
Breast and ovarian cancer.
N Eng J Med 348: 2339-2347
110. Wurdinger S, Kamprath S, Eschrich D, Schneider A, Kaiser WA (2001)
False-negative findings of malignant breast lesions on preoperative magnetic resonance mammography.
Breast 10 (2): 131-139
111. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB et al. (2005)
Prospective comparison of mammography, sonography and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer.
AJR 184: 868-877

7. Publikationen

Malich A, Beier A, Bank P, Gorna R (2007)

Inwieweit verbessert der Einsatz eines CAD-Systems das Prüfungsergebnis bei der Beurteilung einer kassenärztlichen Mammographiefallsammlung?

RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 179: 53-57

Malich A, Feger J, Gorna R, Kott A (2007)

Analysis of permeability of breast lesions using CAD in breast-MRI. A new diagnostic feature for discrimination of breast lesions?

European Congress of Radiology (Suppl. 1) 17: 224

Malich A, Gorna R, Kott A, Fischer D, Vollandt R

Clinical role of CAD-systems in the evaluation of enhancing pattern in breast-MRI.

Journal of Women`s Imaging - eingereicht

Malich A, Gorna R, Beier A, Schnor S (2006)

Computer assisted diagnosis of axillary lymph nodes during breast MRI: Does it offer the opportunity to discriminate malignant from benign nodes.

92nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America

Radiology (Suppl.) 241: 649

Malich A, Huskobla K, Gorna R, Fischer D (2006)

Is the grading of breast cancer influenced by the vascularization of the malignancy detectable in MR using MR-CAD?

European Congress of Radiology (Suppl. 1) 16: 185

Malich A, Huskobla K, Boettcher J, Fischer DR, Hansch A, Gorna R (2006)

Clinical role of a CAD-system for dynamic analyses of breast lesions in MR imaging.

European Congress of Radiology (Suppl. 1) 16: 162

8 Anhang

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank für das Gelingen meiner Arbeit gilt:

- Herrn PD Dr. med. A. Malich für die Vergabe des Themas dieser Promotion, für seine freundliche Unterstützung und Betreuung
- Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser für seine Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas
- Herrn Dr. R. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik für die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung
- Den medizinisch-technischen Assistentinnen der Abteilung
- Meinem Mann, meinen Eltern und Freunden für das mir entgegen gebrachte Vertrauen sowie die geistige und moralische Unterstützung.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Górna
Vorname: Renata
Geburtsdatum/ -ort: 13. August 1976, Iłża (Polen)
Familienstand: verheiratet, 1 Sohn

Schulbildung:

09/ 1982 – 06/ 1991 Grundschule in Iłża
09/ 1991 – 06/ 1995 Allgemeinbildende Oberschule in Iłża; Abitur: Mai 1995

Studium:

10/ 1996 – 06/ 2002 Medizinstudium; Pommernische Medizinische Akademie in Szczecin/
Stettin; Abschluss: Diplom

Berufserfahrung:

10/ 2002 – 11/ 2003 Praktikum nach dem Diplom, Woiwodschaftskrankenhaus in Szczecin
02/ 2004 – 07/ 2004 Assistenzärztin in der Abteilung für Akutpsychiatrie des Sächsischen
Krankenhauses für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie in
Großschweidnitz
seit 10/ 2004 Assistenärztin am Radiologischen Institut, Südharz-Krankenhaus in
Nordhausen

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. A. Malich, Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser, Herr Dr. R. Vollandt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen, den 23.08.2007